



# Atteintes amygdaliennes et troubles émotionnels dans la maladie d'Alzheimer : apport de nouvelles pistes pour le diagnostic

Yanica Klein Koerkamp Klein Koerkamp

## ► To cite this version:

Yanica Klein Koerkamp Klein Koerkamp. Atteintes amygdaliennes et troubles émotionnels dans la maladie d'Alzheimer : apport de nouvelles pistes pour le diagnostic. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2013. Français. NNT : 2013GRENS017 . tel-00933331

**HAL Id: tel-00933331**

**<https://theses.hal.science/tel-00933331>**

Submitted on 20 Jan 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Sciences cognitives, Psychologie et NeuroCognition**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Yanica KLEIN KOERKAMP**

Thèse dirigée par **Pascal HOT** et **Monica BACIU**

Préparée au sein du **Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition – CNRS UMR 5105**

Dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

### **ATTEINTES AMYGDALIENNES & TROUBLES EMOTIONNELS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER : APPORT DE NOUVELLES PISTES POUR LE DIAGNOSTIC**

Evaluations comportementales et par neuroimagerie

Thèse soutenue publiquement le **1<sup>er</sup> octobre 2013,**

devant le jury composé de :

**Béatrice Desgranges** DR, INSERM  
**Henrique Sequeira** PU, CNRS  
**David Sander** PU  
**Olivier Moreaud** Médecin, CNRS  
**Monica Baciu** PU, CNRS  
**Pascal Hot** MCU, CNRS

Université de Caen	Rapporteur
Université de Lille I	Rapporteur
Université de Genève	Examineur
CHU de Grenoble	Examineur
Université de Grenoble II	Directeur de thèse
Université de Savoie	Directeur de thèse







## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Sciences cognitives, Psychologie et NeuroCognition**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Yanica KLEIN KOERKAMP**

Thèse dirigée par **Pascal HOT** et **Monica BACIU**

Préparée au sein du **Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition – CNRS UMR 5105**

Dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

### ATTEINTES AMYGDALIENNES & TROUBLES EMOTIONNELS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER : APPORT DE NOUVELLES PISTES POUR LE DIAGNOSTIC

Evaluations comportementales et par neuroimagerie

Thèse soutenue publiquement le **1<sup>er</sup> octobre 2013,**

devant le jury composé de :



**Béatrice Desgranges** DR, INSERM  
**Henrique Sequeira** PU, CNRS  
**David Sander** PU  
**Olivier Moreaud** Médecin, CNRS  
**Monica Baci** PU, CNRS  
**Pascal Hot** MCU, CNRS

Université de Caen	Rapporteur
Université de Lille I	Rapporteur
Université de Genève	Examineur
CHU de Grenoble	Examineur
Université de Grenoble II	Directeur de thèse
Université de Savoie	Directeur de thèse





## RÉSUMÉ

---

Le diagnostic de la maladie d'« Alzheimer » (MA) repose essentiellement sur des tests neuropsychologiques, démontrant d'importants déficits mnésiques en lien avec l'atrophie de l'hippocampe. Parallèlement à cela, l'existence d'une atteinte précoce de l'amygdale a très récemment été proposée dans une série d'études, suggérant que cette structure pourrait être un marqueur neuro-anatomique de l'entrée dans la maladie. Les études ayant évalué les répercussions émotionnelles de ces atteintes amygdaliennes n'ont néanmoins pas permis d'aboutir à l'identification d'un profil convergent de déficits. L'objectif de cette thèse a donc été de démontrer l'existence d'une atteinte de l'amygdale à un stade précoce de la MA entraînant des modifications des traitements émotionnels. Dans une première étude en neuroimagerie structurale, nous avons montré des arguments robustes quant à l'existence d'atteintes anatomiques de l'amygdale chez des patients légèrement atteints par la maladie. L'amplitude de cette atrophie s'est avérée être un indicateur particulièrement sensible du niveau général d'atteintes cognitives mesurées chez nos patients. Dans les études suivantes, nous nous sommes intéressés aux répercussions de cette atteinte sur des activités cognitives sous-tendues plus directement par le fonctionnement de cette structure : les traitements émotionnels. Par l'élaboration d'une méta-analyse, nous avons pu identifier un déficit précoce de la reconnaissance des émotions. Nous avons de plus démontré que les troubles cognitifs des patients expliquaient en partie le déficit émotionnel, sans toutefois l'expliquer dans sa totalité. Enfin, une série d'études comportementales et en neuroimagerie fonctionnelle, a permis de confirmer que les atteintes anatomiques s'accompagnaient bien d'un dysfonctionnement de l'amygdale entraînant des déficits émotionnels, en particulier dans les mécanismes à l'origine de l'extraction spontanée de la saillance émotionnelle. L'ensemble de nos données convergent vers l'idée que l'atteinte amygdalienne et les altérations des mécanismes émotionnels seraient une piste prometteuse afin de préciser le diagnostic actuel de la MA.

**Mots clés :** Maladie d'« Alzheimer », amygdale, traitements des émotions, segmentation, IRMf, cognition, mémoire, Troubles Cognitifs Légers, expressions faciales.

## ABSTRACT

---

The diagnosis of "Alzheimer's" disease (AD) relies on neuropsychological tests demonstrating massive memory decline, which is mainly associated with hippocampus lesions. In parallel, several neuroimaging studies have suggested that amygdala volume loss could be a neuroanatomical marker of AD. However, previous works dealing with behavioural indices of amygdala activity in AD have been unable to provide a converging profile of emotional impairments. The goal of this work was to corroborate data provided from various methods to demonstrate that amygdala lesions in relation to emotional disorders could be an interesting track to refine the current diagnosis of AD. In a first structural neuroimaging study, we have demonstrated that the amygdala undergoes massive atrophy in the early stage of the disease, and that volume loss predicts memory decline. In the following studies, we have shown that these lesions lead to impairments in a various set of emotional tests. Based on a meta-analytic approach, we demonstrated that emotional decoding abilities are impaired in AD, beginning in the early stage, and partly explained by the cognitive deficits characterizing the AD population. In a last set of studies we demonstrated that these emotional decoding difficulties rely on specific amygdala dysfunctions, by showing that the mechanisms behind the spontaneous extraction of emotional salience are impaired in AD. All our data converge on the idea that the amygdala damage and alteration of emotional mechanisms from the early phase of AD are a promising approach to clarify the current diagnosis of AD.

**Key words:** Alzheimer's disease, amygdala, emotional processing, MRI segmentation, fMRI, cognitive skills, memory, Mild Cognitive Impairments, facial expressions.



## AVANT-PROPOS

---

La Maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par d'importantes lésions cérébrales, associées sur le plan clinique à l'apparition progressive d'un syndrome démentiel qui touche en premier lieu les fonctions cognitives. Dans les pays occidentaux où la population est vieillissante, la MA est la première cause de démence et la quatrième cause de décès. Elle survient en moyenne vers 65 ans et concerne actuellement environ 350 000 personnes en France et près de 26 millions de personnes dans le monde (Gallez, 2005), chiffre qui pourrait s'étendre à 100 millions en 2050 selon une estimation (Ferri et al., 2006). La MA constitue donc un défi majeur de santé publique pour notre société. Ce défi tout aussi bien scientifique, médical que social a été au centre du récent plan Alzheimer (2008-2012), mis en place par le gouvernement français. Un des objectifs principaux de ce plan a été de soutenir des travaux visant à améliorer la précision et la précocité de l'identification de cette maladie.

De manière générale, ce travail de thèse poursuit cet objectif et cherche à évaluer un marqueur initial de la maladie, favorisant ainsi le diagnostic précoce. Plus précisément, ce travail a pour but d'apporter de nouveaux éléments quant aux atteintes anatomiques initiales de la région amygdalienne, et ce, dans les premières phases de la MA. Nous chercherons ensuite à évaluer les répercussions par la mise en évidence de troubles du traitement des émotions chez les patients souffrant de cette maladie. Pour aborder cette question, une approche pluridisciplinaire a donc été utilisée passant par l'utilisation de méthodes propres à la psychologie expérimentale, la neuroimagerie structurelle et fonctionnelle, la neurologie ainsi que la neuropsychologie.

Ce travail de thèse a été mené en collaboration avec plusieurs structures de recherche : le Laboratoire de Psychologie et de NeuroCognition (LPNC), le Laboratoire Interuniversitaire de Psychologie (LIP), le Centre d'Exploration et de Recherche Médicale Par Emission de Positons: Imagerie du vivant (CERMEP), la Fondation Neurodis, les Centres Mémoire de Ressources et de Recherche de Grenoble et de Saint-Etienne et le département de Neurologie du CHU de Grenoble. Elle a été réalisée au sein du Laboratoire de Psychologie et de NeuroCognition (CNRS UMR 5105) et de l'Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement. Ces travaux ont été financés par le Cluster 11 « Handicap, Vieillesse et Neurosciences » de la Région Rhône-Alpes et ont bénéficié d'un soutien financier du CNRS via l'appel à projet PiR « longévité et vieillissement ».

## ABRÉVIATIONS

---

18-F-AV45	Florbetapir
ANOVA	Analyse de variance
AP	Pourcentage d'Augmentation des performances (Etude 4)
APP	Amyloid Protein Precursor
BA	Aire de Brodmann
BDI	Beck's Depression Inventory
BFS	Basses Fréquences Spatiales
CDR	Clinical Dementia Rating Scale
DNF	Dégénérescence Neurofibrillaire
F	F de Fischer
GDS	Geriatric Depression Scale
HFS	Hautes Fréquences Spatiales
Hz	Hertz
IAPS	International Affective Picture System
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
ITD	Imagerie par Tenseur de Diffusion
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LTM	Lobe Temporal Médian
MA	Maladie d'Alzheimer
MAPER	Multi-Atlas Propagation with Enhanced Registration
M-DRS	Mattis Dementia Rating Scale
MEG	Magné Electro-Encéphalie
MMSE	Mini Mental State Evaluation
NF	Non filtré
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI	Neuropsychiatric Inventory
p	Probabilité statistique
PA	Personnes âgées
PHF	Paired helical filaments
PIB	Pittsburgh Compound-B
PJ	Personnes Jeunes
RC	Réponses Correctes
STAI Etat-Trait	State-Trait Anxiety Inventory
t	t de Student
TCL	Trouble Cognitif Léger
TEMP	Tomographie par Emission Monophotonique
TEP	Tomographie par Emission de Positons
VBM	Voxel Based Morphometry

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Résumé.....</b>	<b>i</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>i</b>
<b>Avant-propos .....</b>	<b>iii</b>
<b>Abréviations.....</b>	<b>iv</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>v</b>

## **Chapitre I. Diagnostic et symptomatologie de la Maladie d'Alzheimer (MA) ..... 1**

Préambule.....	1
1. Atteintes caractéristiques d'une MA.....	2
1. 1. Marqueurs anatomo-pathologiques.....	2
1. 2. Atteintes cognitives.....	5
1. 3. Atteintes comportementales.....	7
2. Critères de la MA et choix du type de population investiguée .....	9
3. Précision du diagnostic : Enjeu central dans la MA.....	14
3. 1. Amélioration du diagnostic de la MA via les marqueurs physiopathologiques	14
3. 2. Amélioration du diagnostic de la MA via les examens de neuroimagerie .....	16
4. Problématique.....	21

## **Chapitre II. Atteinte anatomique de l'amygdale dans la MA..... 23**

Préambule.....	23
1. Effet de l'âge sur l'atteinte anatomique amygdalienne .....	25
2. Effet de la pathologie de type « Alzheimer » sur l'atteinte anatomique amygdalienne .....	27
2. 1. Précocité de l'atteinte amygdalienne dans la MA.....	34
2. 2. Méthodologie employée en volumétrie structurelle .....	38
2. 2. 1. Principes généraux .....	38
2. 2. 2. Méthodes utilisées en segmentation manuelle .....	40
2. 2. 3. Méthodes utilisées en segmentation automatique .....	45
2. 3. Corrélats cognitifs de l'atteinte anatomique amygdalienne dans la MA.....	48
2. 4. <b>Etude 1</b> : Etude anatomique portant sur l'atteinte du volume de l'amygdale chez les patients atteints de la MA. ....	51
2. 5. Synthèse de l'étude 1 .....	77

## **Chapitre III. Répercussions comportementales de l'atteinte amygdalienne dans la MA..... 79**

Préambule.....	79
1. Rôle de l'amygdale dans les émotions .....	79
1. 1. Modèles émotionnels.....	79
1. 1. 1. Théorie des évaluations : le modèle des « Processus-Composants ».....	80
1. 1. 2. Approche Discrète vs. Dimensionnelle .....	81
1. 1. 3. Bilan comparatif entre les différents modèles émotionnels.....	82
1. 2. Substrats cérébraux de l'émotion .....	84
1. 3. Amygdale : Un module du traitement de la peur ? .....	88
2. Répercussions de l'atteinte amygdalienne dans la MA.....	90
2. 1. Eléments portant sur le fonctionnement socio-émotionnel dans la MA.....	92
2. 1. 1. Troubles comportementaux .....	92

2. 1. 2.	Théorie de l'esprit .....	93
2. 1. 3.	Régulation et contrôle des émotions .....	93
2. 2.	Mémoire émotionnelle dans la MA.....	94
2. 2. 1.	<b>Etude 2</b> : Revue de la littérature concernant les troubles de la mémoire émotionnelle dans la MA.....	94
2. 2. 2.	Synthèse de l'étude 2 .....	111
2. 3.	Décodage explicite des émotions dans la MA.....	114
2. 3. 1.	Une incapacité à décoder les émotions liées à une perturbation de l'expérience émotionnelle dans la MA? .....	114
2. 3. 2.	Influence des troubles cognitifs dans les performances de décodage émotionnel .....	115
2. 3. 3.	Existence de variabilités méthodologiques.....	117
2. 3. 4.	Implication des troubles comportementaux dans les déficits de reconnaissance émotionnelle .....	118
2. 3. 5.	<b>Etude 3</b> : Décodage des émotions dans la MA.....	119
2. 3. 6.	Synthèse de l'étude 3 .....	141

#### **Chapitre IV. Etudes expérimentales portant sur la caractérisation fonctionnelle de l'atteinte amygdalienne dans la MA.....145**

1.	<b>Etude 4</b> : Expérimentation en comportement portant sur les patients MA .....	145
2.	<b>Etude 5</b> : Expérimentation en comportement portant sur les patients avec troubles cognitifs légers.....	159
3.	Synthèse des études 4 et 5 .....	171
4.	Mise en évidence directe d'une dysfonction amygdalienne : Etude en neuroimagerie.....	174
4. 1.	Introduction.....	175
4. 2.	<b>Etude 6</b> : Objectifs de l'étude IRMf et hypothèses de recherche.....	178
4. 3.	Matériel et Méthodes .....	178
4. 3. 1.	Participants.....	178
4. 3. 2.	Design expérimental .....	179
4. 3. 3.	Analyse des résultats comportementaux.....	181
4. 3. 4.	Acquisition et traitements des images IRMf.....	182
4. 4.	Résultats.....	184
4. 4. 1.	Données comportementales de la tâche explicite .....	184
4. 4. 2.	Localizer .....	184
4. 4. 3.	Tâche implicite .....	186
4. 4. 4.	Tache explicite .....	189
4. 5.	Discussion.....	191

#### **Chapitre V. Discussion générale, perspectives & conclusion .....195**

1.	Principaux résultats.....	197
1. 1.	Atrophie précoce de l'amygdale dans la MA.....	197
1. 2.	Argumentaires de la présence de troubles précoces du traitement des émotions en lien avec la dysfonction de l'amygdale dans la MA.....	198
1. 3.	Existence de mécanismes de « réserves émotionnelles » dans la MA ?.....	201
2.	Apports de ce travail de thèse .....	203
2. 1.	Apports cliniques .....	203
2. 2.	Apports théoriques.....	205
3.	Limites & perspectives .....	208

<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>215</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>239</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>241</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>243</b>
1. Annexe I : Tailles d'effet issues de la méta-analyse.....	243
2. Annexe II: Détails des épreuves utilisées dans l'étude 1 .....	253
2. 1. Mini Mental State Examination .....	253
2. 2. Orientation .....	253
2. 3. Memory.....	253
2. 4. Executive Functions .....	253
2. 5. Language .....	254
3. Annexe III : Imagerie fonctionnelle par Résonance Magnétique : IRMf .....	255
4. Annexe IV: Traitements des données IRMf.....	257
4. 1. Transformations spatiales.....	258
4. 2. Traitement statistique.....	261
4. 2. 1. Le modèle linéaire généralisé sous SPM.....	261
4. 2. 2. Construction de la matrice de dessin du MLG en fonction du protocole expérimental et mise en correspondance avec les données IRMf prétraitées....	261
4. 2. 3. Estimation des paramètres $\beta$ du MLG en utilisant une approche classique ou bayésienne.....	262
4. 2. 4. Production des cartes statistiques paramétriques (SPMs) et visualisation des résultats.....	262
4. 2. 5. Pourcentage du changement de signal BOLD .....	263
5. Annexe V : Tableaux des résultats issus de l'analyse statistique des données IRMf de l'étude 6 .....	265
<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>277</b>
1. Éducation et parcours universitaire .....	279
2. Expertise .....	280
3. Publications & Proceedings.....	280
4. Actes de congrès.....	281
5. Collaborations scientifiques .....	282
6. Enseignements .....	282
7. Formations.....	282
8. Sociétés savantes.....	283
9. Langues.....	283
<b>Résumé.....</b>	<b>284</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>284</b>

*Observation :*

Pour une meilleure lisibilité, chaque début de chapitre se compose d'un encart *gris* pour indiquer le principal objectif du chapitre qui suit.

Les encarts *orange* présentent quant à eux des résumés de section où ont été synthétisées les notions principales.





# CHAPITRE I. DIAGNOSTIC ET SYMPTOMATOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

---

Ce chapitre a pour objectif de dresser un tableau des atteintes classiquement identifiées dans la maladie. Par ce biais, nous présenterons les critères diagnostiques permettant d'identifier la maladie d'« Alzheimer » (MA) le plus précocement possible, ce qui nous amènera à spécifier la population sur laquelle sera portée nos études. Nous exposerons en dernier lieu les éléments portant sur la recherche de nouvelles pistes d'exploration pouvant permettre d'affiner le diagnostic, amenant à la problématique de ce travail de thèse.

## PRÉAMBULE

Historiquement, le premier cas de « maladie d'Alzheimer » fût découvert par le médecin Aloïs Alzheimer, psychiatre, neurologue et neuropathologiste allemand. Il décrivit chez une femme âgée de 51 ans, la présence d'une symptomatologie variée, à laquelle fût associée des anomalies neuropathologiques observées lors de l'examen d'autopsie (Alzheimer, 1907). La description post mortem du cerveau de la patiente mit en évidence une atrophie globale, caractérisée au niveau cellulaire par la présence de « plaques » et d'« écheveaux » (Alzheimer, 1907; version traduite: Stelzmann et al., 1995). A tort, cette maladie fût d'abord considérée comme un phénomène lié au vieillissement normal, dénommée démence présénile lorsqu'elle affectait des individus âgés de moins de 65 ans. Cette vision de la maladie s'est maintenue jusqu'aux années 60. Il a fallu attendre la mise en évidence d'un lien entre la détérioration des fonctions cognitives et l'atteinte cérébrale par Blessed, Tomlinson et Roth en 1968, pour reconnaître l'unicité de la maladie d'« Alzheimer » (MA).

A l'heure actuelle, Il est bien établi qu'il s'agit d'une maladie qui se distingue du vieillissement normal, tant sur le plan de la physiologie que sur le plan cognitif. La MA appartient au groupe des maladies neurodégénératives. Elle est caractérisée par la survenue progressive d'une démence, et par la mise en évidence, lors de l'examen neuropathologique (biopsie ou autopsie), de marqueurs caractéristiques : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires, anciennement appelés « plaques » et « écheveaux ». Sur le plan clinique, la survenue de cette maladie se caractérise par des troubles de la mémoire et un déclin cognitif progressif le plus souvent associés à des troubles comportementaux. En dehors des examens histologiques ou biochimiques du tissu cérébral, on parle de diagnostic probabiliste, puisqu'à ce

jour aucun examen complémentaire ne permet d'affirmer avec certitude qu'un patient est atteint de la MA.

Aloïs Alzheimer, en 1907, ne se doutait certainement pas que son nom allait donner lieu aujourd'hui, à plus de 100 000 articles publiés (selon les sources PUBMED, PsycINFO, PsycARTICLES), dont environ 38 000 ces trois dernières années (2009-2012). La gravité des troubles associés à la MA et sa prévalence, notamment dans les sociétés occidentales, expliquent l'explosion des recherches sur les mécanismes à l'origine de cette démence ainsi que la recherche de nouveaux indicateurs susceptibles de mieux la caractériser. L'objectif général de ce travail se situe dans cet axe d'exploration et vise à identifier d'autres atteintes que celles des fonctions cognitives hippocampo-dépendantes, visant à affiner le profil d'atteintes caractéristiques de cette maladie. Le chapitre qui suit dressera, dans un premier temps, un tableau de ces atteintes et examinera les différents critères d'identification et de classifications de ce type de patients. Nous rechercherons par ce biais, les nouvelles pistes d'exploration pouvant permettre de clarifier cette classification.

## 1. ATTEINTES CARACTÉRISTIQUES D'UNE MA

### 1. 1. MARQUEURS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) constituent les biomarqueurs de la maladie. Ils sont présents en abondance dans le néocortex (Braak et al., 1997; Jellinger, 1998). A l'échelle cellulaire, la présence de ce type de lésions conduit à l'observation de pertes neuronales, caractérisées macroscopiquement par une atrophie cérébrale (*i.e.*, diminution de volume). D'autres modifications cérébrales peuvent être observées aux niveaux macroscopique (*e.g.*, dilatation ventriculaire) et microscopique (*e.g.*, altération des microvaisseaux). L'ensemble de ces modifications cérébrales constitue les marqueurs anatomo-pathologiques.

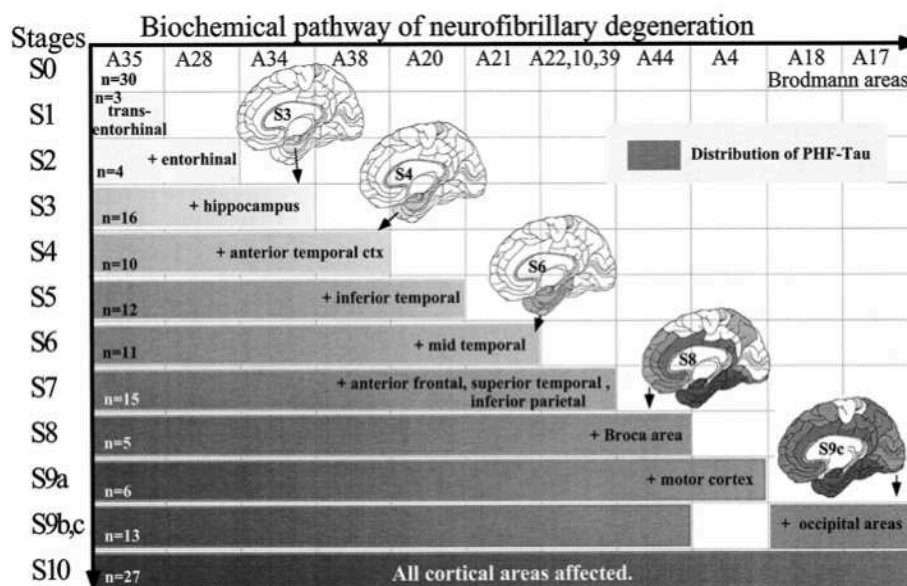
En ce qui concerne les plaques amyloïdes, elles sont présentes sous forme de dépôts de substance amyloïde, sphériques, plus ou moins compactes. Ces plaques sont constituées d'un polypeptide appelé peptide A $\beta$  (amyloïde bêta; Glenner et Wong, 1984) ou « peptide A $\beta$ 42 ». Le peptide A $\beta$  est sécrété suite à un clivage anormal de la protéine APP (Amyloid Protein Precursor), entraînant la mort du neurone par nécrose ou par apoptose. Ces plaques amyloïdes formant ce que l'on appelle également des plaques séniles, envahissent la quasi-totalité du cortex cérébral et diffusent essentiellement dans la substance grise corticale, et plus particulièrement dans les couches néocorticales II et III (Yamaguchi et al., 1988).

Les DNF correspondent quant à elles, à une accumulation intra-neuronale de fibrilles formées de filaments très caractéristiques, appelés les paires de filaments appariées en hélice ou PHFs (paired helical filaments). Les PHFs sont constitués par l'assemblage de protéines microtubulaires Tau. Ces protéines stabilisent les microtubules (protéines intra-neuronales du cytosquelette), qui sont indispensables au transport intra-neuronal et à la structure du neurone. La stabilisation des microtubules, par les protéines Tau, dépend d'un état de phosphorylation. Au cours de la MA, la phosphorylation anormale de la protéine Tau entraîne le désassemblage des microtubules, bloquant ainsi tout transport intra-neuronal ce qui provoque le processus de DNF (Buée et al., 2000).

Les pertes neuronales concernent en particulier le système cholinergique qui prend naissance dans différentes parties du système nerveux central (noyau basal de Meynert, septum, cortex entorhinal, amygdale et hippocampe). Elles se caractérisent plus précisément par une perte des fibres cholinergiques, une diminution des récepteurs cholinergiques, ou de leur activité, ainsi que par des réductions significatives de l'activité des enzymes synthétisant l'acétylcholine (neurotransmetteur de ce système). Dès les premiers stades de la maladie, les régions temporales, en particulier le cortex entorhinal (Geula et Mesulam, 1996) et l'hippocampe (Babic, 1999; Bell et Claudio-Cuello, 2006) subissent une dénervation cholinergique très importante. Il s'agit donc d'une atteinte sélective du cortex cérébral et plus particulièrement des lobes temporaux et des aires limbiques adjacentes. Selon l'hypothèse cholinergique, les troubles cognitifs rencontrés dans la MA, seraient en partie causés par les altérations corticales de la transmission cholinergique (Bartus, 2000). Il est à noter que même si d'autres systèmes de neurotransmission semblent touchés (*e.g.*, noradrénaline, dopamine, sérotonine, glutamate, GABA), l'atteinte importante du système cholinergique a conduit au développement des premiers médicaments symptomatiques de la MA. Ces médicaments sont des anti-cholinestérasiques qui diminuent l'activité de l'acétylcholinestérase, enzyme détruisant l'acétylcholine.

Lorsque les pertes neuronales sont massives, elles se manifestent par une atrophie cérébrale. Cette atrophie est caractérisée histologiquement par la présence de protéines Tau agrégées ou anormalement phosphorylées (signe de DNF; Silbert et al., 2003). Des caractéristiques morphologiques et macroscopiques telles que la perte de substance grise corticale, l'élargissement des sillons corticaux et en particulier la dilatation des ventricules cérébraux, semblent être reliées à la quantité corticale de DNF et de plaques amyloïdes (Silbert et al., 2003). L'atrophie suivrait au cours de l'évolution de la maladie, une progression séquentielle pour atteindre *in fine* l'ensemble du cerveau. Serait d'abord touché, le cortex entorhinal (Stade 1 et 2), puis l'hippocampe (stade 3), le cortex temporal antérieur, inférieur, et

médial (stade 4, 5 et 6), les aires associatives polymodales (préfrontal, pariétal inférieur, et temporal supérieur, stade 7), les aires unimodales (*e.g.*, aire de Broca, stade 8), l'aire primaire motrice (stade 9a) et sensorielle (stade 9b et 9c), pour finalement atteindre l'ensemble des couches néocorticales (stade 10) (Figure 1) (Delacourte et al., 1999).



**Figure 1: Progression des DNFs au cours du vieillissement sain et pathologique de type Alzheimer.**

Le marquage histologique des paires de filaments appariées à la protéine Tau dans les différentes régions cérébrales en fonction de l'âge est symbolisé par les bandes grises. La présence de sujets âgés sains et de patients non-MA est retrouvée dans les Stades 0 à 3. Au-delà du Stade 7, ce sont des patients atteints de la MA ou de démences mixtes. DNF : Dégénérescences neurofibrillaires. Tiré de Delacourte et al., (1999).

Une autre séquence avait toutefois été préalablement proposée par Braak et Braak en 1991. Ces auteurs ont décrit une séquence d'atteintes cérébrales similaire à celle proposée par Delacourte et collaborateurs (1999) mais spécifiant un stade d'atteinte précoce (stade III), qui n'est plus considéré dans la séquence proposée par Delacourte et collaborateurs en 1999. Ce stade, appelé le stade limbique, affecterait une région particulière du système limbique : la région amygdalienne. En effet, selon Braak et Braak, dès le stade III, les DNF s'étendraient dans la région amygdalienne tout en augmentant dans les régions déjà affectées au stade I et II (*i.e.*, cortex entorhinal et hippocampe). Bien qu'abandonnée dans les recherches qui suivirent, l'hypothèse d'une atteinte précoce de l'amygdale a reçu ces dernières années un regain d'intérêt significatif dans le cadre des recherches menées en neuroimagerie. Plusieurs auteurs (Horinek et al., 2004 ; Léhéricy et al., 1994) ont proposé que la mesure de la réduction du volume de l'amygdale, en association avec celle de l'atrophie hippocampique augmenterait significativement la précision du diagnostic de la MA. Considérant les études récentes qui laissent suggérer l'existence de mécanismes compensatoires relativement efficaces pour réduire les troubles cognitifs accompagnants le dysfonctionnement des réseaux cérébraux de la mémoire, cette approche complémentaire nous a semblé intéressante. En particulier, aux stades

précoces de la maladie, l'éventuelle présence de mécanismes compensatoires peut constituer un phénomène masquant les troubles caractéristiques de la MA. Les implications et prédictions de « l'hypothèse amygdalienne » seront développées plus avant dans le chapitre 2 de ce manuscrit.

Ainsi, les premiers éléments portant sur les atteintes cérébrales, mis en évidence à l'aide de coupes histologiques, montrent un profil d'atteintes qui s'étendrait, avec la progression de la pathologie, des régions sous-corticales (*e.g.*, hippocampe) aux aires corticales. Il semble par ailleurs que l'atteinte dans les phases initiales, ne soit pas ciblée à celle de l'hippocampe.

## 1. 2. ATTEINTES COGNITIVES

Les troubles cognitifs dans la MA sont vastes et concernent de nombreuses fonctions. Le symptôme initial de la MA le plus reconnu est le déficit mnésique. Parmi les systèmes de mémoire touchés, la mémoire épisodique serait précocement atteinte. La mémoire épisodique a été définie comme un système permettant d'encoder, de stocker et de récupérer des informations personnellement vécues dans un contexte particulier d'acquisition (Tulving, 1972, 1984). En consultation, elle est évaluée par une procédure mise au point par Grober et Buschke intitulée « rappel libre – rappel indicé 16 items » (Grober et Buschke, 1987). Le profil de résultats est en faveur d'un trouble de l'encodage : le rappel immédiat est faible, les indices sont peu efficaces lors des rappels successifs ultérieurs et un déficit est également observé lors de la tâche de reconnaissance (Nicolas et al., 2007). De plus, les patients commettent de nombreuses intrusions (*i.e.*, ils produisent des mots n'appartenant pas à la liste initiale). Les troubles de l'encodage sont pertinents et utiles à des fins de diagnostic car relativement spécifiques à la MA (Nicolas et al., 2007; Sarazin et al., 2007). En effet, ce test permettrait de distinguer les patients MA (en phase précoce) des patients présentant des troubles cognitifs légers (TCL, en anglais : « *Mild Cognitive Impairment : MCI* ») (Sarazin et al., 2007). De plus, ce test semble caractériser le syndrome amnésique en lien avec l'atrophie (Deweert et al., 1995) et le dysfonctionnement hippocampique (Desgranges et al., 2004), marqueur anatomique précoce de la MA (Delacourte et al., 1999).

D'autres systèmes mnésiques sont affectés dans la MA. Des déficits sont également rapportés dans la mémoire sémantique et de travail. Concernant la mémoire sémantique, elle réfère à la mémoire des mots, des concepts et des connaissances acquis indépendamment du contexte, contrairement à la mémoire épisodique (Tulving, 1972, 1984). Ces deux systèmes mnésiques, bien que distincts, sont partiellement liés, expliquant pourquoi les déficits en mémoire sémantique dans la MA participeraient aux déficits de la mémoire épisodique (Nicolas et al., 2007). Les troubles de la mémoire sémantique chez les patients se caractérisent par un discours vague dans le langage spontané, des paraphrases sémantiques (*e.g.*, « banane » pour « pomme »), des réponses supra-ordonnées (*i.e.*, « fruit » pour « pomme ») dans des tâches de dénomination (Martin et Fedio, 1983) ou encore une faible production d'items dans des tâches de fluence

verbale (Henry et al., 2004). Les patients présenteraient également des perturbations de la mémoire de travail (Kessels et al., 2010; Parra et al., 2009; Parra et al., 2011). Toutefois, ces atteintes pourraient s'apparenter à des déficits de la composante exécutive. Ainsi, Baddeley et collaborateurs (1986), dans un paradigme combinant une tâche de poursuite visuelle à un rappel de chiffres, ont observé des atteintes sévères des performances dans des conditions qui exigeaient d'exécuter deux tâches de façon simultanée.

Parallèlement aux déficits mnésiques, d'autres troubles cognitifs sont présents dans la MA. Parmi eux, les troubles du langage touchent environ 1/3 des personnes au début de la maladie. Ils évolueraient parallèlement aux autres déficits cognitifs et leur sévérité pourrait être corrélée à celle de la maladie (Roudier et al., 1989). Ces troubles se manifestent par le manque du mot, des circonlocutions, des phrases inachevées, des définitions par l'usage et l'utilisation de mots passe-partout (*e.g.*, « truc », « machin »). Les troubles des fonctions exécutives, définis notamment par une perte de l'initiative, des capacités de raisonnement, ou des fonctions de planification, ne sont pas spécifiques de la démence de type « Alzheimer ». Ils sont toutefois évalués par des échelles standardisées comme la WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale; Wechsler, 2000), les matrices de Raven (Deltour, 1993), le Trail Making Test (Reitan, 1992), le test de Stroop (Bherer et al., 2004) ou le Wisconsin Card Test (Heaton, 1993). Les manifestations apraxiques peuvent également toucher à des degrés divers les patients MA (Crutch et al., 2007). Elles se manifestent par des apraxies réflexives (troubles de l'imitation de gestes dépourvus de signification) puis constructives (perturbations du dessin de figures géométriques) puis enfin idéomotrices touchant des gestes symboliques, puis les mimes d'utilisation. Enfin, les troubles de la reconnaissance ou agnosie (Goudour et al., 2011) sont également rapportés au cours de la maladie. L'agnosie en consultation est difficile à mettre en évidence car souvent associée à l'aphasie. Les objets les plus familiers sont devenus inconnus, le sens des mots correspondant aux objets est oublié alors que ces mots peuvent être facilement répétés et lus. Ces troubles semblent avoir des composantes multiples, attentionnelles et perceptuelles (Kavcic et Duffy, 2003).

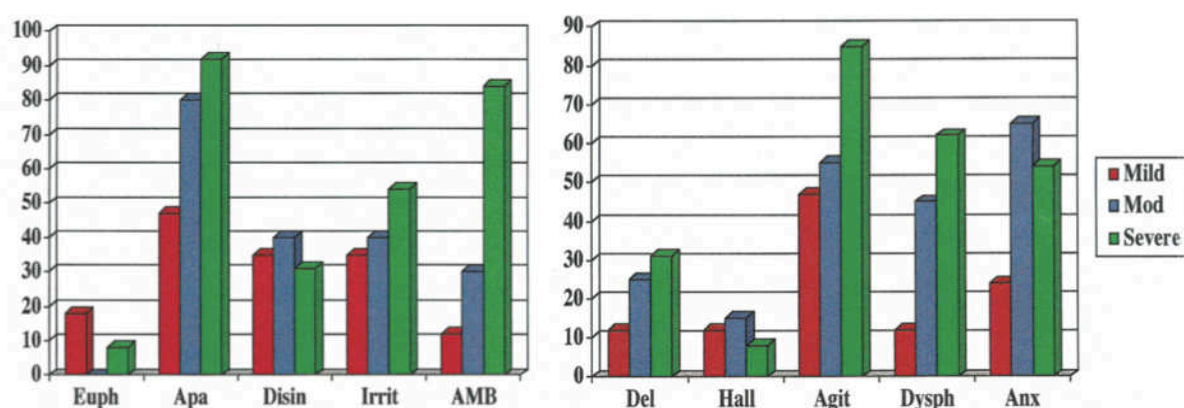
En résumé, un vaste panel de fonctions cognitives est touché dans la MA. La diversité des déficits cognitifs répertoriés fait donc de la MA une pathologie difficile à caractériser précisément et spécifiquement sur les différents plans cognitifs. En effet, un trouble du langage ou encore l'agnosie pourrait provenir d'un déficit de la mémoire sémantique, de la même façon, un trouble des praxies gestuelles pourrait provenir d'un déficit de la mémoire procédurale ou encore un trouble des fonctions exécutives pourrait provenir d'un déficit de la mémoire de travail (Goudour et al., 2011). Ainsi, en raison de cette forte indissociabilité, la caractérisation de

chacun de ces troubles un à un est difficile à réaliser en pratique. Parmi les systèmes de mémoire touchés, comme nous l'avons vu, la MA affecterait principalement la mémoire épisodique. Cependant, l'origine des déficits de la mémoire épisodique est difficilement déterminée à l'aide des tests visant à caractériser les performances associées à ce type de mémoire. En effet, il a été reproché aux tests « classiques » de la mémoire épisodique (*e.g.*, rappels libres d'une liste de mots, d'une histoire, de figures géométriques) de refléter également d'autres troubles cognitifs comme un déficit de l'attention, voire d'autres démences telles que la démence fronto-temporale (Dubois et Albert, 2004; Ollat, 2008).

Bien que les efforts se soient concentrés sur la caractérisation des troubles cognitifs, un certain nombre d'autres manifestations apparaissent dans la MA. Parmi eux, les troubles du comportement ont été rapportés dès les premiers cas répertoriés de la maladie.

### 1. 3. ATTEINTES COMPORTEMENTALES

Des études ont mis en évidence chez les patients, des troubles de l'humeur (*e.g.*, agressivité, irritabilité; McShane et al., 2000; Shin et al., 2005), des troubles anxieux (Bierman et al., 2009), de l'apathie (Esposito et al., 2010), de l'émoussement affectif (Derouesné et al., 2001a), ou encore des syndromes psychotiques (*e.g.*, dépression, délires, hallucinations, paranoïa; Bungener et al., 1996; Derouesné et al., 2001b; Gilley, 1993; Hattori et al., 2010). La fréquence de ces troubles tend généralement à augmenter avec la sévérité du déficit cognitif même si des pics peuvent survenir à des moments particuliers de l'évolution. Selon une étude américaine portant sur 50 patients, les symptômes d'apathie, d'agitation ou encore d'anxiété sont fréquents dans les formes légères à modérées (Figure 2; Mega et al., 1996).



**Figure 2: Troubles comportementaux répertoriés dans la Maladie d'Alzheimer au cours des différents états cognitifs évalués par le Mini Mental State Examination.**

Mini Mental State Examination : MMSE ; Mild : Stade léger MMSE 30 – 21; Mod : Stade modéré MMSE 20 – 11; Severe : Stade sévère : MMSE 10 – 0; Euph : euphorie; Apa : apathie; Disin : désinhibition; Irrit : irritabilité; AMB : troubles moteurs aberrants; Del : délires; Hall : hallucinations; Agit : agitation; Dysph : dysphorie; Anx : anxiété. Tiré de Mega et al., (1996).



D'après les résultats des principales études européennes (Amieva et al., 2007), quelle que soit la sévérité de la MA, le symptôme le plus fréquemment rencontré est l'apathie, suivi des symptômes dépressifs et de l'anxiété (Tableau 1). Les symptômes dépressifs ont une importance particulière au niveau de la valeur diagnostique puisqu'ils sont fréquents dans les formes précoces de la maladie (Lopez et al., 2003). Par ailleurs, les résultats d'une méta-analyse montrent que les patients avec des antécédents de dépression présentent un risque plus élevé de développer par la suite une MA (Ownby et al., 2006), considérant ainsi la dépression comme un facteur de risque.

Études	MAA SB ED Verhey et coll., 2003	Real-FR Benoit et coll., 2003	Real-FR Benoit et coll., 2005	EADC Byrne, 2003	Total
	MMSE* 15-28 n=199 (%)	MMSE 11-20 n=235 (%)	MMSE 21-26 n=244 (%)	MMSE 4-28 n=138 (%)	N=836 (%)
Apathie	59,3	63,5	47,9	48,9	55,5
Dépression	57,3	42,7	36,9	45,3	44,9
Anxiété	39,2	46,3	44,3	33,8	42,0
Agitation	28,6	44,3	32,8	30,9	35,0
Irritabilité	39,7	25,0	28,3	31,7	30,6
Comportement moteur aberrant	34,7	29,8	14,7	18,7	24,7
Délire	34,7	24,7	10,2	19,4	22,0
Appétit	24,6	24,3	20,5	12,9	21,4
Sommeil	18,1	12,9	13,5	12,9	14,3
Désinhibition	12,6	13,3	10,2	14,4	12,4
Hallucinations	13,1	7,8	5,7	7,9	8,5
Euphorie	7,0	9,8	4,5	5,0	6,8

\* MMSE : Mini Mental State Examination score

**Tableau 1: Fréquence (%) des troubles comportementaux évaluée avec l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) dans la maladie d'Alzheimer.**

Résultats de plusieurs études européennes tiré d'Amieva et al., (2007).

L'identification de ces troubles est rendue difficile lors des évaluations cliniques parce qu'ils peuvent survenir de manière ponctuelle (*e.g.*, un épisode dépressif). Des échelles d'évaluation comme le "Neuropsychiatric Inventory" (NPI; Cummings et al., 1994), sa version réduite ou encore "l'Echelle de dys-comportement frontal" (EDF; développé par Florence Lebert) contribuent à mieux analyser et quantifier les troubles comportementaux et à les distinguer de ceux propres aux démences fronto-temporales. Il existe toutefois une grande variabilité interindividuelle de ces troubles comportementaux (McKeith et Cummings, 2005). Leurs facteurs étiologiques seraient multiples et intégreraient des composantes neurobiologiques, somatiques, psychologiques et environnementales (Amieva et al., 2007).

Il existe à ce jour, un débat concernant la relation qu'il pourrait exister entre les troubles cognitifs et les troubles comportementaux dans la MA. Pour certains auteurs, un lien étroit existerait entre troubles cognitifs et comportementaux. Ces liens ont été démontrés avec la dépression (Harwood et al., 2000; Harwood et al., 1998), les troubles de l'humeur (Rosen et Zubenko, 1991), l'agressivité (Lyketsos et al., 1997) ou encore les troubles psychotiques (Gilley

et al., 1991). Cependant, d'autres auteurs suggèrent que les troubles comportementaux correspondraient à des perturbations des processus affectifs partiellement indépendantes des troubles cognitifs (Derouesné et al., 2001b; Marin et al., 1997).

Une série d'études en imagerie cérébrale fonctionnelle (Benoit et al., 2005; Holthoff et al., 2005; Mega et al., 2000; Migneco et al., 2001) et anatomique (Bruen et al., 2008; Poulin et al., 2011; Rosen et al., 2005) a notamment montré l'existence d'une relation entre la présence chez les patients MA de troubles comportementaux et des atteintes des réseaux cérébraux de l'émotion : régions fronto-médianes (cortex cingulaire, région orbito-frontale, cortex préfrontal) et amygdalienne. L'existence de troubles comportementaux dans la MA pourrait donc être le témoin indirect d'un dysfonctionnement plus général du système limbique, au sein duquel l'amygdale constituerait une structure clé.

En conclusion, les atteintes anatomiques dans la MA touchent principalement l'hippocampe, toutefois d'autres régions sous-corticales telles que l'amygdale sont également atrophiées dans les premières phases de la pathologie. Parallèlement à ce profil cérébral, un vaste panel de fonctions cognitives, dont essentiellement la mémoire, est touché dans la MA. La prédominance des symptômes comportementaux, possiblement en lien avec les déficits cognitifs ou les atteintes du réseau limbique reste encore méconnue. Ces symptômes comportementaux se réfèrent selon nous au domaine affectif et pourraient être le reflet de troubles plus fins liés au traitement des émotions (cf. Chapitre 3). Nous porterons donc une attention particulière dans ce travail aux structures du système limbique en faisant l'hypothèse selon laquelle leurs atteintes pourraient être à l'origine de troubles apparaissant dans le domaine affectif.

## 2. CRITÈRES DE LA MA ET CHOIX DU TYPE DE POPULATION INVESTIGUÉE

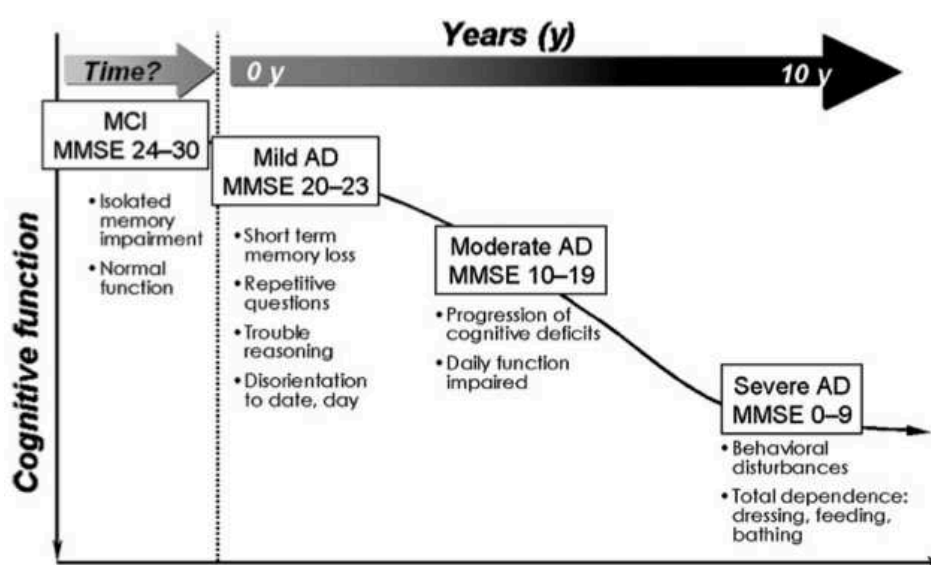
Au regard de ces différentes atteintes, comprenant des manifestations sur le plan anatomo-pathologique, cognitif et comportemental, le profil de la MA s'avère varié et complexe à identifier. La nécessité d'établir une grille de critères caractérisant chaque état lui étant associé est ainsi une préoccupation majeure des cliniciens et chercheurs (Jack et al., 2011a). Les nombreux critères utilisés pour la caractériser ont conduit à une variété de termes employés et qualifiés comme étant associés à cette pathologie. En effet, le développement de critères a évolué ces dernières années, ce qui a conduit également à une évolution des termes utilisés pour parler de certaines phases ou formes de la MA, comme par exemple le terme de TCL. Ceci nous conduit donc dans cette partie à évoquer les différents critères utilisés, ainsi que les différentes formes de la MA qui sont considérées justifiant le choix de la population ayant fait l'objet de nos études.

Pour l'ensemble des critères proposés, le cœur du diagnostic repose sur l'examen clinique, associé, dans la version revisitée de McKhann et collaborateurs (2011), à l'examen des bio-marqueurs. Les études publiées à ce jour construisent leur groupe de patients en s'appuyant sur l'un des deux ensembles de critères diagnostiques suivants : les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (American Psychiatric Association, DSM-IV, 1994) ou ceux du NINCDS-ADRDA de 1984 (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association', McKhann et al., 1984), revus en 2011 (McKhann et al., 2011). Selon le DSM-IV, la démence est un syndrome caractérisé par la réduction des capacités intellectuelles, dont les causes peuvent être nombreuses. L'élément central, indispensable au diagnostic, est l'existence de troubles mnésiques auxquels doit être associée au moins une autre atteinte cognitive suffisamment sévère pour retentir sur les activités de la vie quotidienne. Les critères du NINCDS-ADRDA de 1984 et de 2011 ont été tout deux établis par une communauté de sociétés savantes. La classification de 1984 permet de poser le diagnostic de la MA en maladie possible, probable ou certaine. La version revisitée de 2011 permet la classification en démence de type « Alzheimer » probable, démence de type « Alzheimer » possible, ou démence de type « Alzheimer » probable ou possible accompagnée de preuves physiopathologiques caractéristiques de cette pathologie.

Les critères du NINCDS-ADRDA de 1984 demeurent les plus répandus et concernent toutes les études publiées avant 2011 et encore la plupart des études récemment publiées. Les critères de 1984 précisent qu'un patient avec une « MA confirmée » exige un examen histologique positif ; un patient avec une « MA possible » comprend les sujets aux symptômes atypiques ou présentant d'autres troubles pouvant contribuer à l'installation d'un état démentiel et enfin un patient avec une « MA probable » inclut tous les autres malades présentant un tableau typique. L'« Alzheimer » probable repose sur la base d'une installation progressive du syndrome démentiel et de l'absence de maladie cérébrale ou systémique autre, pouvant rendre compte des troubles mnésiques et cognitifs. Même si les critères de McKhann et collaborateurs (1984) ont une sensibilité globalement satisfaisante, ils présenteraient une spécificité plutôt faible pour le diagnostic de MA probable avec confirmation *post mortem* (Knopman et al., 2001).

Les critères du NINCDS-ADRDA de 2011, intègrent plusieurs nouveaux éléments, dont l'élément central est la mesure des bio-marqueurs (Jack et al., 2011a). Pour identifier les bio-marqueurs, les examens recommandés sont : les examens du liquide céphalo-rachidien (LCR), l'examen mesurant le métabolisme glucidique par la technique de tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurale, que nous détaillerons dans la partie 3 de ce chapitre.

Parallèlement, sur le plan cognitif, un critère très utilisé par les cliniciens et renseigné dans les études est le Mini Mental State Evaluation (MMSE; Folstein et al., 1975). Il ne permet pas de caractériser l'atteinte cognitive spécifique, mais son évaluation quantitative, rapide et simple, a l'avantage d'apporter une idée globale de la sévérité de la détérioration cognitive (Figure 3). Ainsi, plus l'atteinte cognitive d'un patient est forte, plus la sévérité de la maladie est importante. Cette information est très souvent fournie dans les études, puisqu'elle donne une idée du type de population que les auteurs ont considéré. Dans de nombreuses études, les états de sévérité de la maladie peuvent être également caractérisés par l'échelle: « Clinical Dementia Rating scale » ou CDR. Un score obtenu au CDR de 0.5 correspond à un degré très léger de sévérité – un CDR de 1 correspond au stade léger, un CDR de 2, au stade modéré et enfin un CDR de 3 au stade sévère.



**Figure 3: Evolution des troubles cognitifs exprimés par le MMSE en fonction du temps.**  
MMSE : Mini Mental State Examination. Tiré de Petrella et al., (2003).

Si dans le cas du CDR, le score obtenu reflète directement l'état de sévérité (et donc le degré d'atteinte cognitive), et ce de manière consensuelle dans la littérature, ce n'est pas le cas pour le MMSE. Dans l'exemple proposé par Petrella et collaborateurs (2003), trois stades de sévérité sont considérés pour le MMSE : le stade léger, modéré et sévère, chacun représenté par des intervalles de scores. Toutefois, contrairement au CDR, les seuils déterminants chaque stade à l'aide du MMSE ne sont pas toujours consensuels dans la littérature. Certaines études définissent des catégories de sévérité plus complètes et détaillées comme par exemple : très légères, légères, modérées, modérément sévères et sévères. L'intérêt de cette démarche est de pouvoir prédire l'évolution et les états d'avancement de la pathologie, dont les stades de sévérité légers sont très pertinents en termes de valeur diagnostique. Il ressort donc de ces différentes catégorisations de la sévérité de la maladie que l'évaluation d'indices d'apparition de la maladie requiert d'étudier des patients se situant dans les phases les plus précoces de la maladie. Lorsque l'on fera

référence au MMSE pour caractériser le degré de sévérité, nous nous appuyerons donc sur les échelles fixées par l'application « Calioppe » (Tableau 2, gauche) utilisée dans la plupart des Centres Mémoire Ressources et Recherche (CMRR) et Centres de Mémoire de Proximité (CMP) dans lesquels viennent consulter les patients. Cette application informatisée et partagée à l'échelle nationale, a pour but de centraliser les données médicales et administratives des patients, permettant ainsi un suivi médical pour chaque patient. A partir des échelles que propose cette application, nous avons regroupé ensemble les patients identifiés de sévère à modérément sévère, en conservant toutefois la distinction pour les MMSE reflétant de faibles atteintes cognitives (Tableau 2, droite).

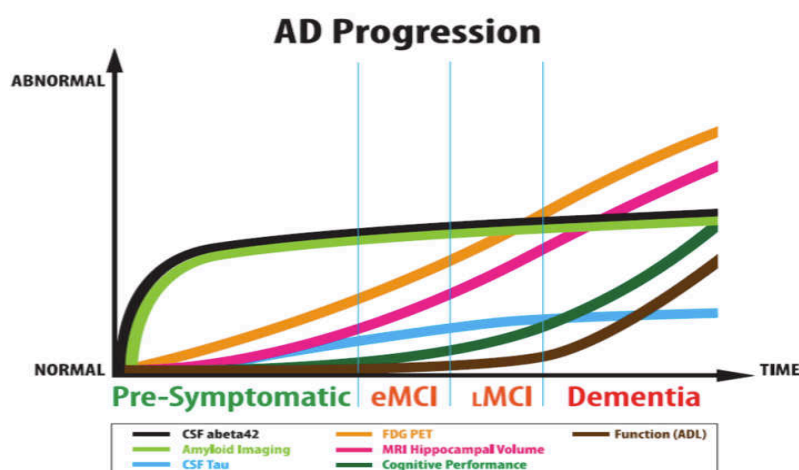
Echelles de scores MMSE	Sévérité	Echelles de scores MMSE	Sévérité
0 à 2	stade très sévère	0 à 9	stade sévère
3 à 9	stade sévère	10 à 20	stade modéré
10 à 15	stade modérément sévère	21 à 26	stade léger
16 à 20	stade modéré	27 à 30	stade très léger
21 à 26	stade léger		
27 à 30	stade très léger		

**Tableau 2: Correspondance entre le degré de sévérité et l'échelle de scores obtenus au MMSE.**

A gauche : Tableau issu de l'application Calioppe. A droite : Tableau inspiré de l'application Calioppe que nous avons considéré. Les stades sévères et très sévères ont été regroupés ensemble sous la catégorie « sévère », ainsi que les stades modérément sévère et modéré ont été regroupés dans la catégorie « modérée ». Les catégories de stades légers ont été conservées.

L'évolution progressive de la MA, caractérisée ici au travers des scores croissants obtenus au MMSE, fait qu'elle est souvent perçue comme un continuum entre des phases faiblement symptomatiques, telles que par exemple le stade très léger d'atteintes cognitives comprenant des valeurs de MMSE de 27 à 30, aux phases de démence avérée. Ainsi, les premières lésions cérébrales sont présentes plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes. Pendant cette phase apparaît les premiers symptômes sans atteindre toutefois les critères de démence et donc de la MA (Amieva et al., 2007). Différents auteurs ont cherché à repérer ces premières phases de la MA, en identifiant des patients atteints de troubles mnésiques (ou d'autres troubles cognitifs) non suffisamment sévères pour altérer l'autonomie (Flicker et al., 1993; Petersen et al., 1999). Ces études ont montré que ces patients, par rapport à d'autres sujets du même âge sans troubles cognitifs, avaient un risque plus élevé de développer un syndrome démentiel. Le terme le plus couramment utilisé pour définir l'atteinte de ces patients est actuellement celui de TCL, comme nous l'avons évoqué à plusieurs reprises au cours de ce chapitre. De récents critères de classification TCL (Albert et al., 2011) en lien avec les bio-marqueurs et les données de neuroimagerie figurent dans les perspectives pour l'établissement d'une nouvelle définition de

la MA (Jack et al., 2011b). Cependant, il n'existe pas de définitions univoque du syndrome TCL, et plusieurs formes de TCL ont été récemment distinguées (Petersen, 2004). Parmi ces formes, le TCL amnésique pur, pour lequel le déficit est limité à la mémoire épisodique, évolue le plus souvent vers une MA, alors que l'évolution des autres catégories de TCL semblerait plus hétérogène (Amieva et al., 2007). Certains auteurs reprochent au concept de TCL son hétérogénéité et considèrent, sur la base de données comportementales (troubles mnésiques), de neuroimagerie ou encore sur la base de marqueurs anatomo-pathologiques, des catégories plus restrictives telles que l'état « pré-déméntiel » ou « prodromal » (Dubois et al., 2010). Une nouvelle catégorie a récemment été mise en évidence, celle des patients pré-cliniques pour lesquels les lésions cérébrales surviennent sans présentation symptomatique au niveau clinique (Jack et al., 2011a). Ainsi, le diagnostic est passé en quelques années du stade dit démentiel au stade « prodromal », lorsqu'apparaissent les premiers troubles cognitifs alors que l'autonomie est préservée. Le développement de la neuroimagerie et de marqueurs anatomo-pathologiques *in vivo* (Figure 4) ont donné naissance à des critères diagnostiques plus précoces, combinant les mesures cliniques, biologiques, et d'imagerie (Dubois et al., 2010; Dubois et al., 2009; Zhang et al., 2011). La conceptualisation d'un continuum entre les différentes phases de la maladie (Ashford et Schmitt, 2001) pourrait notamment fournir une meilleure compréhension de la maladie, utile pour l'avancée du diagnostic et la proposition d'une meilleure prise en charge dans les premières phases.



**Figure 4: Evolution hypothétique des différents bio-marqueurs de la Maladie d'Alzheimer.**

Le taux de protéine A $\beta$ 42 dans le LCR (courbe noire) et le marquage amyloïde par neuroimagerie PET (courbe verte en clair), reflète l'accumulation cérébrale de plaque sénile et évolue en synergie. Cette accumulation précéderait les pertes cognitives (courbe verte foncée) et la perte d'autonomie (courbe marron). Le taux de protéine Tau dans le LCR (courbe bleue), le marquage de la protéine Tau par neuroimagerie PET (courbe orange), et l'atrophie hippocampique (courbe rose) évolue plus progressivement que les marqueurs amyloïdes au cours de l'évolution de la pathologie (pouvoir discriminant plus important entre les différents stades). Les troubles cognitifs apparaissent dès les phases précoces du stade MCI, alors que la perte d'autonomie fonctionnelle n'arrive qu'à l'état démentiel. Les deux progressent avec l'installation de la maladie. Ces données sont obtenues sur un échantillon de 800 patients sur la base de données ADNI<sup>1</sup> et rentrent dans un programme d'étude longitudinale. EMCI (early MCI) patients avec troubles de mémoire épisodique plus légers que LMCI (Late MCI). ADL : Activities of daily living. Tiré de Aisen et al., (2010).

<sup>1</sup> The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (adni.loni.ucla.edu).

Dans ce travail, l'essentiel de nos travaux se focalisera sur les patients ayant le diagnostic d'« Alzheimer » probable. En effet, avant d'explorer des catégories telles que les stades précliniques, pré-déméntiels ou prodromaux, dont l'identification fait débat, l'accent dans ce travail sera porté sur la population portant l'étiquette d'une MA probable, située au stade de sévérité léger. Nous n'excluons pas la conception du continuum de la MA, toutefois, nous chercherons, de manière préalable, dans une population située dans des phases débutantes de la pathologie, portant l'étiquette de « MA probable », si l'exploration d'une nouvelle piste s'avérerait pertinente pour améliorer le diagnostic de probabilité. En effet, une demande forte demeure toujours dans la possibilité d'améliorer ces critères afin de pouvoir identifier une MA le plus rapidement possible, affinant et précisant ainsi le diagnostic.

En résumé, en dépit d'une nomenclature quelque peu conflictuelle visant à classer les différents stades de la maladie, définir des critères diagnostiques permettant d'identifier les premières phases de la maladie est un objectif majeur. Ayant pour but d'évaluer la pertinence d'une piste diagnostique, nous nous focaliserons donc sur ces premières phases (*i.e.*, patient ayant un score supérieur à 21 au MMSE, cf. l'application de Calioppe). Ces stades seront appelés dans ce manuscrit, les phases précoces de la maladie.

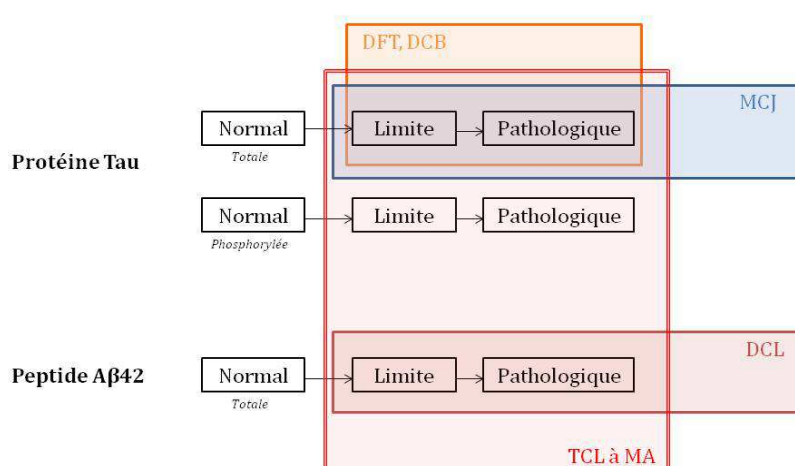
### 3. PRÉCISION DU DIAGNOSTIC : ENJEU CENTRAL DANS LA MA

#### 3. 1. AMÉLIORATION DU DIAGNOSTIC DE LA MA VIA LES MARQUEURS PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'utilisation des bio-marqueurs (reflets de la physiopathologie) s'est développée ces dernières années. La quantification par immunomarquage des protéines amyloïdes, Tau-Totales et Tau-phosphorylées (Delacourte et al., 1999) présentes dans le LCR, lui-même prélevé par ponction lombaire s'utilise de plus en plus, bien que ce ne soit pas un examen systématiquement utilisé en pratique clinique. Selon l'hypothèse d'Hardy et Higgins (1992), les dépôts amyloïdes seraient à l'origine des symptômes tels que les déficits cognitifs et l'altération des processus de plasticité neuronale responsables des apprentissages mnésiques. Ces dépôts amyloïdes représenteraient un bon marqueur de la maladie (Strozyk et al., 2003). Il en va de même pour l'augmentation de la concentration de la protéine Tau dans le LCR, le calcul du ratio de concentration et l'établissement de normes permettraient de mieux caractériser des profils pathologiques et ce, dès les premiers stades de la maladie (Hansson et al., 2006; Mattsson et al., 2009). Ainsi, les nouveaux critères diagnostiques de 2011 (McKhann et al., 2011), prennent désormais en compte l'étude des bio-marqueurs dans le LCR.

Si l'évaluation de ces bio-marqueurs dans le LCR semble être une piste prometteuse en particulier dans l'établissement du diagnostic de la MA débutante, certaines limites quant à leurs

utilisations en pratique et leurs interprétations sont à soulever. Tout d'abord, cet examen repose sur une ponction lombaire, hautement invasive comparée à d'autres outils diagnostiques tels que l'IRM. En effet, certains auteurs suggèrent que l'étude de l'atrophie du lobe temporal médian<sup>2</sup> (LTM) en IRM serait tout aussi, voire plus, performante que l'étude des bio-marqueurs dans l'établissement du diagnostic, puisque l'atrophie de ces structures (y compris de l'amygdale) serait plus prédictive de la conversion TCL vers « MA probable » (Desikan et al., 2009). Ensuite, en termes d'interprétation, les perturbations des concentrations de ces bio-marqueurs dans le LCR doivent être franches (McKhann et al., 2011), et également présente pour au moins deux des marqueurs biologiques (Hansson et al., 2006). De plus, se pose la question du diagnostic différentiel. Si les trois types de marqueurs biologiques sont sensibles à l'apparition d'une MA, seule la présence de la protéine Tau sous la forme phosphorylée (Figure 5) serait spécifique de la MA. Ensuite, l'établissement de normes permettant de distinguer des taux normaux de ceux pathologiques s'avère difficile. En effet, il n'existe pas de normes standardisées et chaque laboratoire propose ses propres normes. Il existerait enfin des variations importantes de concentration de ces protéines en fonction de l'âge, et donc indépendamment de l'effet de la pathologie (Schoonenboom et al., 2004; Sjögren et al., 2001). À l'heure actuelle, selon les recommandations du groupe de recherche NINCDS-ADRDA, l'examen du LCR n'est pas préconisé systématiquement. Leur examen étant encore au stade de l'étude, il est recommandé essentiellement pour les recherches expérimentales, les essais cliniques ou comme un outil supplémentaire lorsque cela est jugé approprié par le médecin (McKhann et al., 2011).



**Figure 5: Evolution des concentrations (de normal à pathologique) des bio-marqueurs présents dans le LCR utilisés dans l'aide au diagnostic différentiel.**

DFT : Démence Fronto-Temporale ; DCB : Dégénérescences Cortico-Basale ; MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jacob ; DCL : Démence à Corps de Lewy ; TCL : Troubles Cognitifs Légers, MA : Maladie d'Alzheimer. Adapté de Blennow et al. (2001).

<sup>2</sup> Le lobe temporal médian est constitué par l'hippocampe et le gyrus parahippocampique. Ce dernier regroupe le cortex transentorhinal, le cortex entorhinal, la partie médiane du subiculum, le néocortex parahippocampique et la substance blanche sous-jacente.



De nouvelles techniques d'imagerie moins invasive que la ponction lombaire, mais toujours plus invasive que l'IRM, ont permis d'identifier les bio-marqueurs de la MA par l'injection d'un radio-ligand. Les principaux ligands utilisés en TEP sont le Pittsburgh Compound-B : PIB ou le Florbetapir : 18-F-AV45, se fixant aux plaques amyloïdes. Concernant le 18-F-AV45, ce ligand apparaît comme prometteur puisqu'il existerait un pattern de fixation différent entre patients et sujets sains (Wong et al., 2010), également en lien avec l'examen neuro-pathologique *post-mortem* (Clark et al., 2011). Le PIB permettrait également de distinguer les patients MA des sujets contrôles (Klunk et al., 2004). Toutefois, si la fixation cérébrale du PIB est corrélée aux marqueurs biologiques du LCR (Fagan et al., 2011), elle n'est au contraire pas toujours corrélée à la clinique de la maladie (Jagust et al., 2009).

### 3. 2. AMÉLIORATION DU DIAGNOSTIC DE LA MA VIA LES EXAMENS DE NEUROIMAGERIE

Les progrès de la neuroimagerie ont permis d'importantes avancées dans les connaissances concernant les modifications anatomiques et fonctionnelles survenant dans la MA. L'imagerie cérébrale structurelle a permis d'objectiver les pertes neuronales, qui conduisent à une atrophie cérébrale, alors qu'une interprétation indirecte, par la baisse d'activité des régions souffrant de ces pertes, est mesurée grâce à l'imagerie fonctionnelle.

En ce qui concerne l'imagerie structurelle, son utilisation a permis de mesurer deux éléments fondamentaux : l'atrophie corticale et l'atrophie du LTM (Wattjes, 2011). Notons que d'autres études récentes reposent sur d'autres indices que la diminution de volume de régions cérébrales dans la caractérisation de l'atteinte cérébrale structurelle dans la MA. Ces études emploient l'imagerie par tenseur de diffusion (ITD). Cependant, une revue met en évidence une certaine hétérogénéité des résultats quant à la localisation cérébrale des atteintes de fibres de matière blanche dans la MA (Stepan-Buksakowska et al., 2012). Ainsi, dans cette partie, nous nous concentrerons sur les éléments portant sur l'atrophie.

Une première analyse visuelle des images issues de l'IRM anatomique ou du scanner tomographique permet d'évaluer qualitativement ces atrophies lors des examens cliniques. L'IRM est désormais privilégiée, sa résolution spatiale s'avérant plus fine et son contraste également meilleur pour distinguer les matières grises des matières blanches comparée à ceux du scanner. Pour l'atrophie corticale, une évaluation visuelle systématique des images anatomiques a permis de dresser des échelles qualitative variant de 0 à 3 (0 : pas de lésions) (Pasquier et al., 1996). Pour l'atrophie du LTM, il s'agit d'une échelle variant de 0 à 5 (5 : pas de lésions), établies par Scheltens et collaborateurs (Scheltens et al., 1992). Cette dernière échelle permet notamment d'apprécier la largeur de la fissure choroïde, de la corne temporale, et de l'hippocampe. Ces analyses qualitatives ont confirmé l'atrophie des régions temporales internes

(Kantarci et Jack, 2003) préalablement proposées par Delacourte et collaborateurs (1999) et Braak et Braak (1991) sur des coupes histologiques. Toutefois, des analyses volumétriques quantitatives semblent préférables aux analyses visuelles qualitatives puisqu'elles fournissent d'importantes améliorations de précision quant au diagnostic, en particulier chez les patients se situant dans les phases initiales de la pathologie (Kantarci et Jack, 2003). Ainsi, les techniques d'imagerie structurale, en particulier l'IRM dans le cadre d'une évaluation quantitative des structures cérébrales, possèdent une forte valeur diagnostic, puisqu'il est possible de mettre en évidence des atrophies cérébrales présentes *in vivo* qui seraient le reflet de l'évolution neuropathologique (*i.e.*, progression topographique des DNF) de la maladie.

Avec le développement des techniques en imagerie, les outils permettant la caractérisation de la MA se sont précisés. En particulier, l'analyse des variations de volume en IRM sur des régions cérébrales spécifiques nommées régions d'intérêt s'est développée. La région cérébrale pour laquelle une attention toute particulière a été portée est l'hippocampe. L'atrophie décrite dans cette région (Chupin et al., 2007; Dickerson et al., 2009; Good et al., 2002; Jack et al., 1997; Kantarci et Jack, 2003) semble cruciale puisqu'elle serait associée à l'évolution clinique de la pathologie (Kantarci et Jack, 2003), en particulier sur le plan mnésique. Plus précisément, l'atrophie hippocampique a été associée à des dysfonctionnements de la mémoire épisodique (Desgranges et al., 2004; Deweer et al., 1995). La relation entre l'atrophie hippocampique et les troubles mnésiques survenant dans la MA a donc suscité l'intérêt des chercheurs, avec l'idée que le degré d'atrophie de l'hippocampe pourrait prédire le degré d'atteintes cognitives de type mnésique (*e.g.*, voir études montrant des corrélations cognitivo-anatomiques; Mizuno et al., 2000; Petersen et al., 2000; Poulin et al., 2011; Roh et al., 2011). En particulier, il a été montré à plusieurs reprises que l'atrophie de la structure hippocampique et du cortex entorhinal était corrélée aux déficits de la mémoire épisodique (pour revue, voir Lehericy et Marsault, 2005). De nombreuses études ont par ailleurs confirmé une atrophie de l'hippocampe dans les stades précoces de la MA, c'est-à-dire dès le stade TCL, appuyant donc une valeur diagnostique (Chételat et Baron, 2003; De Santi et al., 2001; Dickerson et al., 2001; Pennanen et al., 2004). De plus, des études longitudinales ont montré que le risque d'une conversion d'un état de type TCL en une MA était associé à l'importance de l'atrophie de l'hippocampe (Devanand et al., 2012; Devanand et al., 2007; Jack et al., 1999; Jack et al., 2004). Ainsi, aux vues de ces résultats, l'atrophie hippocampique dans la MA serait un élément très pertinent dans l'aide au diagnostic précoce.

Toutefois, si l'ensemble de ces travaux confirme l'existence d'une atrophie précoce de l'hippocampe dans la MA, celle-ci reste néanmoins peu spécifique (Ollat, 2008; Saint-Aubert et al., 2012). Une atrophie hippocampique peut être observée dans les démences fronto-

temporales (Barnes et al., 2007; Barnes et al., 2006; Lindberg et al., 2012a), les démences vasculaires (Scher et al., 2011; van de Pol et al., 2011) ou les démences à corps de Lewy (Chow et al., 2012), même si certaines spécificités seraient retrouvées en fonction du site hippocampique étudié (*i.e.*, CA1, tête hippocampique ou subiculum) (Lindberg et al., 2012b). Par ailleurs, le lien avec la clinique n'est pas toujours vérifié, ainsi le degré d'atteinte hippocampique n'a pas toujours été associé avec le degré de sévérité de la pathologie, reflété par le MMSE (Basso et al., 2006 ; Cuenod et al., 1993 ; Prestia et al., 2011). En dehors de l'hippocampe, d'autres régions d'intérêt ont été explorées en IRM, avec l'hypothèse que l'atrophie ne se limiterait pas à cette seule structure, mais au contraire, s'étendrait à d'autres régions voisines. Ainsi, une atteinte anatomique des régions avoisinantes telles que le cortex entorhinal, le subiculum, le parahippocampe et l'amygdale (Chételat et Baron, 2003; Chupin et al., 2009; Clerx et al., 2012) pourrait également être associée aux répercussions cliniques de la pathologie (Basso et al., 2006 ; Eschavarri et al., 2011 ; Mori et al., 2007 ; Poulin et al., 2011). En particulier, une attention grandissante s'est récemment portée sur l'atrophie amygdalienne. En effet, celle-ci est évaluée de plus en plus systématiquement (Chupin et al., 2009; Chupin et al., 2007; Horinek et al., 2006; Horinek et al., 2007; Poulin et al., 2011; Shen et al., 2012). Des études ont montré une atteinte précoce de cette structure chez des patients présentant des TCL (Liu et al., 2011) mais aussi une atrophie croissante avec l'évolution vers des stades sévères de la pathologie (Mizuno et al., 2000). Si très peu d'éléments portent sur le diagnostic différentiel, le pattern d'atteintes anatomiques amygdaliennes décrit dans la MA serait spécifiquement différent de celui caractérisé dans les démences fronto-temporales (*i.e.*, atrophie significativement moins importante chez les patients MA) (Whitwell et al., 2005) et les démences à corps de Lewy (*i.e.*, atrophie présente uniquement chez les patients MA, et non chez les patients avec démence à corps de Lewy) (Burton et al., 2002).

En ce qui concerne l'imagerie fonctionnelle, la TEP et la tomographie par émission monophotonique (TEMP) ont montré, respectivement, que la MA s'accompagne d'abord d'une diminution du métabolisme glucidique et d'une diminution du flux sanguin dans le cortex cingulaire postérieur et le cortex temporopariétal (Chételat et al., 2006; Herholz et al., 2002; Huang et al., 2002). Il a été suggéré que ces déficits témoigneraient de la perte neuronale puisque la MA se développe d'abord dans les régions du LTM (en particulier l'hippocampe) et que celles-ci sont les principales sources des afférences du cortex cingulaire postérieur et du cortex temporopariétal (Fouquet et al., 2007; Ollat, 2008). L'hypométabolisme dans le cortex cingulaire postérieur rendrait également compte des déficits de récupération des informations en mémoire épisodique (Chételat et Baron, 2003). Une méta-analyse de 9 études utilisant la TEP a conclu que l'hypométabolisme glucidique du cortex temporopariétal permet d'identifier les patients MA avec une sensibilité et une spécificité de 86% comparé aux sujets âgés sains

(Patwardhan et al., 2004), ce qui en fait également un outil recommandé lors des examens cliniques (McKhann et al., 2011). Cet hypométabolisme régional a également permis de différencier les patients TCL ayant évolué vers une MA des patients TCL non convertisseurs (Chételat et Baron, 2003; Chételat et al., 2006). En ce qui concerne la méthode par TEMP, la méta-analyse menée par Dougall et collaborateurs (2004) a montré qu'elle permet de distinguer les patients MA (vs les sujets contrôles) avec une sensibilité et/ou une spécificité plus faibles que la TEP, même si d'autres études lui confère une réelle efficacité diagnostic (Chételat et al., 2006; Chételat et al., 2005). Outre l'étude du métabolisme glucidique et de la perfusion cérébrale, d'autres importants changements fonctionnels surviennent dans la maladie. Ainsi, des études ont montré que la connectivité fonctionnelle est altérée au repos (Liu et al., 2008; Yao et al., 2013) ou lors des paradigmes d'activations (Desgranges et al., 2004; Grady et al., 2001). Dans ces études, il est important de souligner que des régions présentant des lésions anatomiques importantes, en lien avec les déficits mnésiques, ne semblent pas pour autant hypofonctionnelles dans la MA. Ceci a été démontré au niveau de l'hippocampe chez des patients TCL ayant une relative préservation cognitive (Celone et al., 2006; Dickerson et al., 2001) et chez des patients MA dans le cortex frontal et pariétal (Pariente et al., 2005; Remy et al., 2005), suggérant ainsi l'apparition de mécanismes compensatoires (Fouquet et al., 2007). Au niveau de l'amygdale, ceci a été également démontré dans le cas d'un paradigme d'activation associée à la présentation de visages de peur. En effet, une activation plus importante a été rapportée, comparativement à des sujets sains, au niveau de l'amygdale chez des patients MA à un stade de sévérité léger (Wright et al., 2007). L'ensemble de ces données suggère donc, l'apparition de changements au niveau d'un réseau fonctionnel complexe, et non limité à une structure isolée, comme pourrait l'être l'hippocampe.

En conclusion, malgré certaines limites, l'étude des bio-marqueurs est une piste prometteuse pour le diagnostic. Toutefois, il demeure nécessaire pour l'établissement d'un diagnostic fiable, de pouvoir mettre en lien différentes manifestations cliniques et cérébrales de la pathologie, en particulier, pour les maladies ayant un profil d'atteintes aussi varié que celui de la MA. Dans le cas de l'étude des bio-marqueurs, comme nous l'avons vu, le lien avec la clinique n'est pas toujours vérifié, affaiblissant ainsi le diagnostic.

Il est donc de plus en plus exploré, en association avec l'atteinte hippocampique, des atteintes présentes dans d'autres structures cérébrales, dans le but d'améliorer le diagnostic (Lehéricy et al., 1994). Parmi ces nouvelles structures, une attention toute particulière dans la MA est portée sur l'amygdale, élément que nous détaillerons dans le prochain chapitre. Sur le plan clinique, si les atteintes comportementales - comparées aux troubles cognitifs - sont délaissées dans les critères diagnostiques de la MA, elles pourraient suggérer l'existence de troubles émotionnels, dont l'évaluation a reçu ces dernières années un intérêt croissant dans le cadre de la MA (cf. Chapitre 3, partie 2).

Ce double constat nous a donc amené à examiner la pertinence de rechercher de manière plus systématique l'existence d'autres atteintes anatomiques que celles des circuits de la mémoire et d'en identifier des indicateurs comportementaux robustes. La recherche de changements de l'activité amygdalienne nous a semblé constituer une piste prometteuse, notamment dans l'identification de dysfonctionnements pouvant apparaître lors des premières phases de la maladie. La partie suivante synthétise le raisonnement nous ayant amené aux différentes hypothèses testées dans ce travail.

#### 4. PROBLÉMATIQUE

Sur le plan clinique, la MA est donc une maladie caractérisée par des troubles cognitifs essentiellement mnésiques, associés dès les phases précoces à une perte du volume et un dysfonctionnement de l'hippocampe. Toutefois, une série de travaux menés par les équipes d'Horinek et collaborateurs (2007), Wright et collaborateurs (2009) et Mori et collaborateurs (1999) fournissent une approche complémentaire et originale de la maladie en se focalisant sur les atteintes anatomiques de l'amygdale, en émettant l'hypothèse qu'elles seraient potentiellement prédictive de la MA. Toutefois, avant de tester le pouvoir prédictif, nous nous assurerons de la pertinence de l'exploration de l'atteinte amygdalienne dans une population MA avérée (*i.e.*, portant le diagnostic de la MA probable) et se trouvant dans des phases initiales de la pathologie. L'amygdale étant une structure engagée dans les processus émotionnels, il s'agira dans ce travail d'évaluer ensuite qu'elles pourraient être les répercussions de cette atteinte au niveau du traitement des émotions. De par la présence de troubles comportementaux et de leurs liens étroits avec les troubles émotionnels (Gilley, 1993), ainsi qu'avec l'atteinte amygdalienne (Gilbert, 2012; Price et Drevets, 2010; Shin et al., 2009), nous faisons l'hypothèse selon laquelle l'apparition de ces troubles du comportement pourrait être une conséquence sociale d'une altération précoce du traitement des émotions. Cette altération serait elle-même en lien avec l'atteinte de l'amygdale dans les phases initiales de la pathologie. Dans ce travail, nous testons donc la pertinence de ce marqueur amygdalien en relation avec des perturbations émotionnelles chez les patients atteints de la MA en phase initiale. Pour ce faire, trois volets devront être traités dans ce travail. Nous commencerons par présenter les données en faveur d'une atteinte anatomique de l'amygdale pertinente pour le diagnostic de la MA. Nous chercherons ensuite à mettre en évidence, en lien avec l'atteinte anatomique de l'amygdale, quelles seraient les répercussions de ces atteintes, en particulier, au niveau du traitement de l'émotion. Enfin, afin de montrer des éléments en faveur d'un potentiel marqueur, nous nous attacherons à montrer le dysfonctionnement de cette structure à l'aide d'études en comportement et en IRM fonctionnelle.



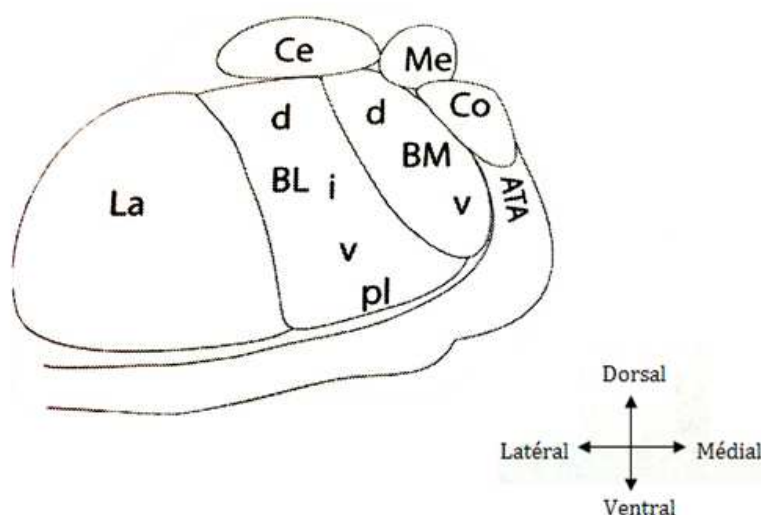
## CHAPITRE II. ATTEINTE ANATOMIQUE DE L'AMYGDALE DANS LA MA

Ce chapitre a pour but de détailler les données existantes concernant l'atrophie de l'amygdale dans la MA. Nous exposerons ainsi les connaissances relatives au début d'apparition de l'atrophie de cette structure dans la MA, son atteinte relative par rapport à celle de l'hippocampe, les méthodes utilisées en segmentation anatomique ainsi que les relations qu'entretiennent les pertes volumiques de ces structures avec la clinique de la MA.

### PRÉAMBULE

C'est le physiologiste allemand Karl Friedrich Burdach (1776-1847) qui le premier proposa de désigner sous le terme « *amygdala* », une région sous corticale, composée de matière grise en position médiale du lobe temporal. Ce terme « *amygdala* » se rapporte à la forme de cette région, rappelant celle d'une amande.

L'amygdale est une région du système limbique. Elle renferme un ensemble de noyaux (Figure 6) qui se distinguent selon des critères histologiques, tels que la densité, la configuration, la forme, la taille des cellules, ainsi que la trajectoire empruntée par les fibres et/ou les composants moléculaires.

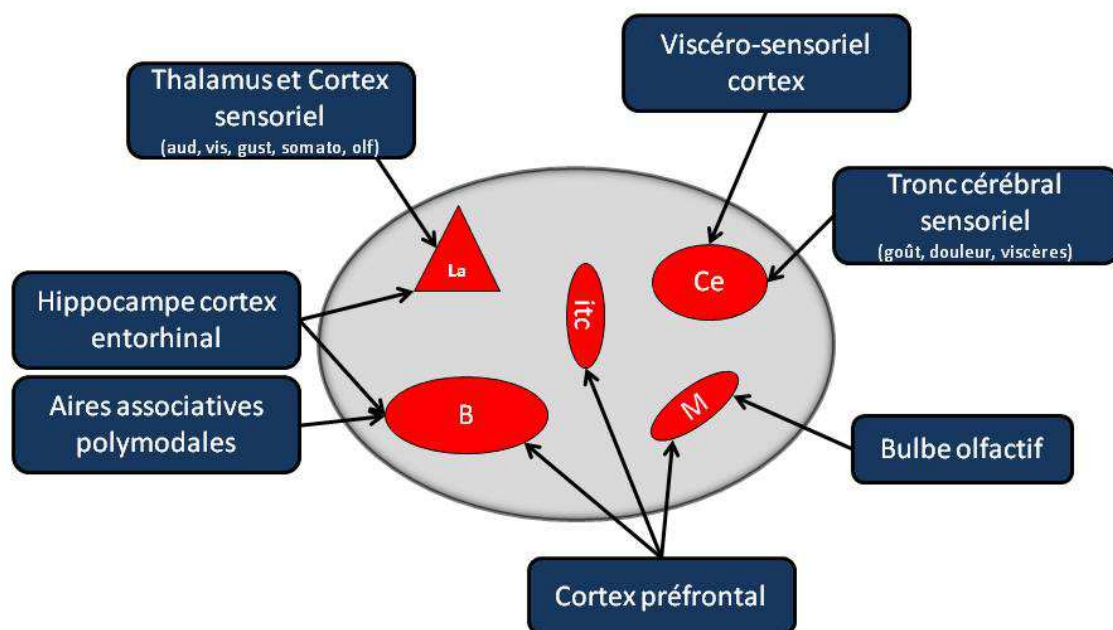


**Figure 6: Représentation schématique de l'amygdale en fonction des différents noyaux qui constituent la structure.**

La : Noyau Latéral, BL : Noyau Baso-Latéral, BM : Noyau Basomédial, Ce : Noyau Central, Me : Noyau Médial, Co : Noyau Cortical, ATA : Aire de transition amygdalo-corticale, d : dorsal, v : ventral, i : intermédiaire, pl : paralaminaire. Tiré de Whalen & Phelps (2009).



Chaque noyau reçoit des afférences de régions cérébrales spécifiques et possède ses propres régions de projections cérébrales, si bien que chaque noyau peut être considéré comme une entité fonctionnelle (LaBar et Warren, 2009). En position antérieure, l'amygdale communique avec l'hippocampe par l'intermédiaire du noyau baso-latéral (Figure 7) qui interviendrait dans la consolidation mnésique de l'émotion, en particulier dans le cas du conditionnement à la peur (Davis, 1997; LeDoux et Schiller, 2009). Bien que la fonction des différents noyaux anatomiques de l'amygdale soit méconnue chez l'homme, il semble généralement accepté que l'amygdale (1) reçoive des afférences de diverses structures corticales et sous-corticales, (2) ait un rôle important dans l'intégration et l'évaluation de stimuli sensoriels, permettant à l'individu d'associer une connotation émotionnelle à l'événement vécu, (3) coordonne des réponses comportementales de type adaptative (*e.g.*, comportement de fuite), et (4) module des traitements cognitifs via un relai avec d'autres régions cérébrales (LaBar et Warren, 2009). C'est ainsi qu'il est aisément prédit que pouvoir traiter des stimuli émotionnels reposerait en partie sur l'intégrité de cette structure. Avant de mettre en évidence les troubles émotionnels dans la MA (cf. Chapitre 3), nous nous intéresserons donc préalablement dans ce chapitre à démontrer la présence d'atteintes cérébrales présentes dans l'amygdale des patients.



**Figure 7: Représentation schématique des afférences neuronales parvenant à l'amygdale, basée sur un modèle animal (primate non humain).**

La : Noyau Latéral, B : Noyau Basal, Ce : Noyau Central, Itc : Noyau Intercalé ; M : Noyau Médial. Tiré de LeDoux et Schiller (2009).

Historiquement, l'existence d'une atteinte amygdalienne fut mise en évidence au niveau neuropathologique au cours de la première partie du vingtième siècle (Brockhaus, 1938; Grünthal, 1926). Ce type d'études reposait alors exclusivement sur l'analyse *post mortem* des

patients. Par la suite, ces atteintes de l'amygdale continuèrent à être rapportées, sporadiquement, dans le cadre d'une atteinte plus générale du système limbique (Corsellis, 1970; Hopper et Vogel, 1976; Tomlinson, 1979). Tomlinson montra ainsi, chez des patients atteints de la MA dans la forme dite présénile, la présence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires plus marquées dans la région amygdalienne, conduisant à des pertes neuronales massives (*i.e.*, atrophie). Cette étude soulève toutefois la question de la spécificité de ces atteintes, puisque l'auteur montra également l'existence de lésions anatomiques similaires chez les adultes âgés sains.

Bien que révélant une atteinte de cette structure dans la MA, les études de Corsellis (1970), Hopper et Vogel (1976) ainsi que Tomlinson (1979) souffrent d'une limitation majeure puisqu'à l'époque les échantillons de patients identifiés comme « Alzheimer » incluaient en réalité plusieurs types de démences. Tout d'abord, le syndrome de Down était communément associé à la MA, les lésions morphologiques observées dans les deux pathologies étant alors confondues (Malamud, 1972). De plus, ces études ne faisaient pas de distinction entre les différents types de démences (*i.e.*, démence présénile et la démence sénile) caractérisées à cette époque comme étant la MA (Katzman, 1976). Ces imprécisions diagnostiques rendent donc problématiques toute conclusion en termes d'atteintes de l'amygdale spécifiques à la maladie d'« Alzheimer ». Malgré l'existence, ces 20 dernières années, d'études en neuroimagerie évaluant l'atteinte amygdalienne à différents stades de la MA, nous montrerons dans ce chapitre que la validité de ces mesures comme marqueur anatomique précoce de la MA, reste à clarifier. Il est en particulier nécessaire de préciser si cette atteinte anatomique se différencie bien de celle caractéristique du vieillissement sain.

Dans une première partie, nous détaillerons donc les effets de l'âge sur l'amygdale. Nous présenterons ensuite les éléments en faveur de la précocité de l'atteinte amygdalienne dans la MA, les limites méthodologiques ainsi que les difficultés rencontrées dans la segmentation anatomique de cette structure. Ensuite, nous chercherons à identifier les conditions nécessaires pour définir si les lésions amygdaliennes sont spécifiques aux troubles cognitifs caractéristiques de la MA, en recherchant quels sont les corrélats cognitifs associés à cette atteinte amygdalienne.

## 1. EFFET DE L'ÂGE SUR L'ATTEINTE ANATOMIQUE AMYGDALIENNE

L'atteinte spécifique de l'amygdale dans le vieillissement sain a été relativement peu étudiée dans la littérature. Ces études apportent par ailleurs des éléments contradictoires. Alors qu'une perte neuronale significative a été rapportée dans plusieurs études (Jack et al., 1997; Mouiha et Duchesne, 2011; Mu et al., 1999), un nombre aussi important de travaux échoue à montrer une corrélation entre l'âge et le volume de l'amygdale (Galluzzi et al., 2009; Grieve et al., 2005; Pruessner et al., 2001).

La comparaison des différentes études fait principalement ressortir que l'atrophie amygdalienne chez des personnes âgées saines pourrait osciller de 2 à 20% (Wright, 2009). Cette variabilité pourrait provenir des écarts d'âges considérés pour établir les comparaisons entre les populations. Pour des comparaisons de populations se situant toutes en dessous de l'âge de 60 ans, l'atteinte anatomique de l'amygdale serait très faible (Mu et al., 1999; 18-42 ans; Pruessner et al., 2001). Entre 61-70 ans, surviendrait une perte de volume amygdalien. Cette perte augmenterait ensuite avec l'âge, comme l'indique la comparaison entre cette tranche d'âge (61-70 ans) et celle de 81-90 ans (Mu et al., 1999). Il semblerait donc qu'une différence de volume amygdalien en fonction de l'âge soit observée lorsque l'écart considéré pour cette variable est important et comprend une population au dessus de 70 ans. Ce constat n'est néanmoins pas applicable dans le cas de l'étude de Grieve et collaborateurs (2005) faite sur 223 individus recouvrant 8 décennies de 8 à 79 ans où il n'est pas retrouvé de corrélation significative entre l'âge et le volume de l'amygdale.

Une synthèse relativement récente faite par Christopher I. Wright (2009) sur un ensemble d'individus jeunes et âgés (au-dessus de 60 ans), permet de clarifier les données issues des études antérieures. Compilant les résultats de ces études, Wright arrive à la conclusion, qu'en moyenne, le volume amygdalien diminue de 7% entre les populations jeune et âgée. Cette différence est réduite à uniquement 4%, lorsque le volume de l'amygdale est rapporté au volume intracrânien total des participants (Wright, 2009). Ceci est en accord avec l'hypothèse selon laquelle les premières régions à s'être développées phylogénétiquement et ontogénétiquement (*e.g.*, le système limbique incluant l'amygdale) sont les plus résistantes aux effets de l'âge, alors que les dernières sont les plus vulnérables (*e.g.*, cortex frontal) (Kalpouzos et al., 2009). Allen et collaborateurs (2005) ont montré par ailleurs que l'amygdale, comparée aux autres structures limbiques, est relativement épargnée au cours de vieillissement normal. Ainsi, la mesure du volume de nombreuses structures cérébrales, en plus de l'amygdale (chez 87 adultes sains dont l'âge variait de 22 à 88 ans) témoignait d'une diminution moins importante du volume de l'amygdale lors du vieillissement comparée à celle d'autres structures cérébrales telles que le gyrus parahippocampique, l'hippocampe ou le lobe frontal (Allen et al., 2005). Enfin, les mesures *post mortem* actuelles, réalisées avec une méthodologie standardisée, ne permettent pas de retrouver les résultats de Tomlinson (1979) mais sont au contraire en faveur d'une préservation du volume de l'amygdale au cours du vieillissement (Brabec et al., 2010).

Certains auteurs défendent l'hypothèse selon laquelle les changements de volume de l'amygdale ne toucheraient pas de la même manière les amygdales gauche et droite, ce qui pourrait expliquer une partie de l'hétérogénéité des travaux précédemment cités. Ainsi, Mouiha et Duchesne (2011) ont observé que la corrélation négative entre le volume amygdalien et l'âge n'est présente qu'au niveau de l'amygdale droite. Cette plus grande sensibilité de l'amygdale

droite aux effets de l'âge pourrait constituer une caractéristique majeure du vieillissement normal au regard des résultats d'une récente méta-analyse portant sur 51 études et intégrant 2000 participants adultes. En effet, cette analyse démontre que le volume de l'amygdale est plus important à droite qu'à gauche (Pedraza et al., 2004) supportant l'hypothèse d'une asymétrie « naturelle » du volume de ces structures chez les sujets sains (Jack et al., 1995). Toutefois, l'étude de Wright (2009) limite la portée des résultats de Mouiha et collaborateurs (2011) puisque Wright suggère que l'asymétrie naturelle (Droite>Gauche) serait préservée au cours du vieillissement.

Il semble donc que la mesure du volume amygdalien, effectuée avec rigueur et rapporté au volume cérébral total témoigne d'une relative préservation de ce volume au cours du vieillissement sain. Cela fait donc de l'amygdale une structure de référence possible pour évaluer les changements cérébraux dans les démences neurodégénératives, et en particulier dans la MA.

## 2. EFFET DE LA PATHOLOGIE DE TYPE « ALZHEIMER » SUR L'ATTEINTE ANATOMIQUE AMYGDALIENNE

A la suite des études de Tomlinson (1979), de nombreux travaux ont confirmé qu'avec le cortex entorhinal et l'hippocampe, l'amygdale serait une des régions les plus concernées par la présence d'atteintes neuropathologiques (Braak et Braak, 1991, 1997, 1998; Brady et Mufson, 1990; Brashear et al., 1988; Herzog et Kemper, 1980; Kromer Vogt et al., 1990; Tsuchiya et Kosaka, 1990; Unger et al., 1991; Unger et al., 1988).

Une limite inhérente à ces études neurobiologiques réside dans le fait que les observations sont faites par biopsie lors d'examens *post-mortem*. Elles ne peuvent donc pas fournir d'informations pertinentes quant à la précocité des atteintes amygdaliennes dans la maladie. Des études complémentaires reposant sur les techniques d'imageries cérébrales et de modélisations ont donc été développées au cours de ces vingt dernières années. Elles ont permis de recentrer les questionnements quant à une atteinte précoce de l'amygdale dans la MA et d'en évaluer la pertinence.

Pour illustrer nos propos, nous nous appuierons dans les prochaines parties sur le Tableau 3, qui présente une synthèse des données en neuroimagerie structurale concernant l'atteinte amygdalienne dans la MA. Les informations relatives aux colonnes intitulées « sévérité », « caractéristiques de la population » et « perte du volume de l'amygdale vs. Hippocampe » sont discutées dans la première section de cette partie, qui porte sur la précocité de l'atteinte

amygdalienne. Les données relatives aux caractéristiques de l'analyse et de la segmentation effectuée seront discutées principalement dans la partie dédiée aux limites méthodologiques. Enfin les corrélations et régressions faites dans les études seront explicitées dans la dernière partie où nous ferons le parallèle entre l'atteinte anatomique et les troubles cognitifs intervenants dans la MA.

**Tableau 3: Résumé des études portant sur l'atrophie amygdalienne dans la MA**

Article	Sévérité	Caractéristiques Populations	Caractéristiques Segmentation/IRM	Volume et Caractéristiques Analyses	Volume Hippocampe (H)	Volume Amygdale (A)	Perte Hippocampe vs. Amygdale	Corrélations bivariées - Scores Cognitifs	Régressions
Basso et al. 2006	Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 42; MA = 56. <b>Age:</b> PA = 73,2 (6,7); MA = 71,2 (8,6); <b>MMSE:</b> PA = 29 (1); MA = 18,3 (4,3)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 1,5 mm	Volumes normalisés par ICV	PA > MA (17% de perte)	PA > MA (23% de perte)	A = H	MA seul; H: pas de corrélation avec Langage, ni Mémoire, ni Orientation, ni Praxies, ni MMSE. A: corrélation Mémoire, Orientation, MMSE	
Barnes et al. 2006	Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 10; MA = 10. <b>Age:</b> PA = 56 (11); MA = 57 (9); <b>MMSE:</b> PA = 29 (1); MA = 15 (6)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 1,5 mm	Volumes normalisés par ICV	PA > MA (16,4% de perte)	PA > MA (15% de perte)	A = H		
Cavedo et al. 2011	Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 19; MA = 19. <b>Age:</b> PA = 73,6 (5,5); MA = 76,1 (5,7); <b>MMSE:</b> PA = 28,6 (1,1; 27-30); MA = 13,1 (3,8; 5-21)	Manuelle. IRM: 3T - coupe: 1 mm	Volumes normalisés par ICV; Sexe et éducation mis en co-variable		PA > MA (22% de perte)			
Cuenod et al. 1993	Légère	<b>Effectif:</b> MA = 11; <b>MMSE:</b> PA = 29 (1); MA = 21,5 (5)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 5 mm	Volumes normalisés par ICV	PA = MA (20% de perte)	PA > MA (33% de perte)	A > H	MA seul; H et A: pas de corrélation avec le MMSE. Tous; A: corrélation avec le MMSE	
Deweert et al. 1995	Légère	<b>Effectif:</b> PA = 8; MA = 18. <b>Age:</b> PA = 69,2 (2,7); MA = 72,4 (1,5); <b>MMSE:</b> PA = 28,7 (0,4); MA = 22,3 (0,9; 13-27)	Semi-automatique. IRM: 5 mm	Volumes normalisés par ICV	PA > MA (30% de perte)	PA > MA (37% de perte)	A = H	Tous; H: corrélation avec MMSE, Mattis Memory, Wechsler memory scale, Grober Buschke Test, Verbal memory test (intrusion); A: pas de corrélation	

Article	Sévérité	Caractéristiques Populations	Caractéristiques Segmentation/IRM	Volume et Caractéristiques Analyses	Volume Hippocampe	Volume Amygdale	Perte Hippocampe vs. Amygdale	Corrélations bivariées - Scores Cognitifs	Régressions
Hensel et al. 2005	MCI; Légère	<b>Effectif:</b> PA = 40; MCI = 33; MA = 24. <b>Age:</b> PA = 79 (3,5); TCL = 79,8 (3,1); MA = 78,4 (3,2); <b>MMSE:</b> PA = 28,9 (1); TCL = 26,1 (1,8); MA = 22,1 (1,9)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 1,5 mm	Volumes normalisés par ICV; Age en co-variable		PA > TCL (2,5% de perte comparé aux PA) > MA (18% de perte comparé aux PA)		Tous; A: corrélation avec le MMSE	
Horinek et al. 2006	Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 18; MA = 27. <b>Age:</b> PA = 69,5 (6,4); MA = 71 (7,5); <b>MMSE:</b> PA = 30; MA = 19 (3,6)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 1 mm	Volumes normalisés par ICV	PA > MA (35% de perte)	PA > MA (16% de perte)	A < H	MA seul; H et A: corrélation avec MMSE, pas de corrélations avec NPI	
Jack et al. 1997	Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 126; MA = 94. <b>Age:</b> PA = 79 (6,73); MA = 73 (8); <b>MMSE:</b> PA = 28 (1,26); MA = 17,8 (4,94)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 1,6 mm	Volumes bruts; ICV en co-variable	PA > MA	PA > MA	A < H		
Killiany et al. 1993	Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 7; MA = 8. <b>Age:</b> PA = 70; MA = 72; <b>MMSE:</b> MA = 23,9 (17-29)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 1,5 mm	Volumes bruts	PA > MA	PA = MA (p=0,06)	A < H		
Krasuski et al. 1998	Légère	<b>Effectif:</b> PA = 21; MA = 13. <b>Age:</b> PA = 69,3 (6,8); MA = 71,2 (8,3); <b>MMSE:</b> PA = 29,7 (0,2; 28-30); MA = 23,7 (2,7; 20-28)	Manuelle. IRM: 1,5T et 0,5T - coupe: 5 mm	Volumes normalisés par ICV; Age en co-variable	PA > MA (19% de perte)	PA > MA (33% de perte)			
Laasko Partanen et al. 1995	Légère	<b>Effectif:</b> PA = 34; MA = 54. <b>Age:</b> PA = 72 (4); MA = 70 (8); <b>MMSE:</b> PA = 28,4 (1,3); MA = 21,7 (3,7)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 1,5 mm	Volumes normalisés par ICV		PA > MA (21% de perte)		MA seul; A: Pas de corrélation avec MMSE	

Article	Sévérité	Caractéristiques Populations	Caractéristiques Segmentation/ IRM	Volume et Caractéristiques Analyses	Volume Hippocampe	Volume Amygdale	Perte Hippocampe vs. Amygdale	Corrélations bivariées - Scores Cognitifs	Régressions
Lassko Soininen et al. 1995	Légère	<b>Effectif:</b> PA = 16; MA = 32. <b>Age:</b> PA = 70 (5); MA = 69 (8); <b>MMSE:</b> PA=28,6 (1,4) MA = 22,8 (3,7)	Manuelle. IRM: 1,5T – coupe : 1.5mm	Volumes normalisés par ICV	PA > MA (38% de perte)	PA = MA (16% de perte)		MA seul; A: Pas de corrélation avec MMSE ni mémoire verbale. H: corrélation avec MMSE et mémoire verbale	
Liu et al. 2011	MCI; Légère	<b>Effectif:</b> PA = 94; MCI = 100; MA = 118. <b>Age:</b> PA = 74 (5); TCL = 73 (6); MA = 75 (6); <b>MMSE:</b> PA = 29 (1); TCL = 27 (2); MA = 21 (5)	Automatique. IRM: 1,5T - coupe: 1,3 mm	Volumes normalisés par ICV	PA > MCI > MA	PA > TCL > MA			
Maunoury et al. 1996	Légère et Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 15; MA = 12. <b>Age:</b> PA = 77 (10.6); MA = 78.4 (10); <b>MMSE:</b> MA = 20.8 (3.7)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 1,5 mm	Volumes normalisés par ICV sagittale moyen		PA>MA			
Mauri et al. 1998	Légère et Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 22; MA = 31. <b>MMSE :</b> MA : 14-23	Manuelle. IRM : 0.5T –coupe 5mm	Volumes brutes et normalisés ICV		PA > MA (Volumes brutes)		MA seul; Age et volumes en covariables A: Pas de corrélation avec MMSE ni batterie cognitive	
Mizuno et al. 2000	Légère et Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 27; MA = 46. <b>Age:</b> PA = 71,1 (7,3); MA = 68,2 (7,9); <b>MMSE:</b> PA = 27,7 (2); 3 groupes: MA 1 (CDR 0,5) = 23,2 (3,7); MA 2 (CDR 1) = 20,2 (2,7); MA 3 (CDR 2-3) = 12,2 (3,4)	Semi-automatique. IRM: 1,5T - coupe: 1,5 mm	Volumes normalisés par ICV; Age, Sexe, Education en co-variable	PA = MA (CDR 0,5); PA > MA (CDR 1; Hippocampe antérieur); PA > MA (CDR 1; Hippocampe antérieur) PA > MA (CDR 2-3)	PA > MA (CDR 0,5); PA > MA (CDR 1); PA > MA (CDR 2-3)		Tous (MA (CDR 0,5) et PA); Volumes en covariables: A prédit les scores de mémoire verbal, visuel et avec délai-Wechsler). Rien au niveau H. MA (CDR 1) et PA; A et H prédit les scores de mémoire verbal, visuel et avec délai - Wechsler	



Article	Sévérité	Caractéristiques Populations	Caractéristiques Segmentation/ IRM	Volume et Caractéristiques Analyses	Volume Hippocampe	Volume Amygdale	Perte Hippocampe vs. Amygdale	Corrélations bivariées - Scores Cognitifs	Régressions
Mori et al. 1997	Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 12; MA = 46. <b>Age:</b> PA = 66,2 (4,9); MA = 70,3 (7,1); <b>MMSE:</b> PA = 28 (1); MA = 19,6 (3,5; 12-26)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 1,5 mm	Volumes normalisés	PA > MA (15% de perte)	PA > MA (18,5% de perte)		MA seul; H à droite et A: Corrélation avec mémoire visuo-spatial (Wechsler). A: corrélation avec Wechsler (subset verbal)	MA seul; Volumes, Age, Sexe, Education en covariables: le volume A prédit les scores de mémoire visuo-spatial et verbale (Wechsler). Rien au niveau de l'H
Mori et al. 1999	Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 27; MA = 36. <b>Age:</b> PA = 72 (4,2); MA = 73(8,9); <b>MMSE:</b> PA = 28 ; MA = 17,1 (5,2; 2-27)	Semi-automatique. IRM: 1,5T - coupe: 1,5 mm	Volumes normalisés par ICV	PA > MA (24% de perte)	PA > MA (21% de perte)			
Petersen et al. 2000	Légère et Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 126; MA 1 = 36 MA 2 = 43; MA 3 = 15. <b>Age:</b> PA = 71,1 (7,3); MA 1 = 72,9; MA 2 = 73,5; MA 3 = 75,9. <b>MMSE:</b> PA = 28,6; MA 1 (CDR 0,5) = 21,7; MA 2 (CDR 1) = 18,9; MA 3 (CDR 2) = 16	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 1,6 mm	Volumes non fournis ; Volumes normalisés					Tous; Volumes, âge, sexe et éducation dans l'analyse. L'H prédit scores de démence, boston naming test, Rappel libre et indicé, Wechsler test, Apprentissage verbaux. MA ; L'H prédit scores aux Boston Naming Test, Rappel libre et indicé, Wechsler test, Apprentissage verbaux.
Poulin et al. 2011	Légère	<b>Effectif:</b> PA 1 = 87; MA 1 = 90. PA 2 = 193; MA 2 = 174. <b>Age:</b> PA 1= 77,7 (7,9); MA 1 = 77,2 (6,7); PA 2= 75,6 (5,1); MA 2 = 75,5 (7,3); <b>MMSE:</b> PA 1 = 28,9 (1,2); MA 1 = 24,6 (3,9); PA 2 = 29,1 (1); MA 2 = 23,3 (2)	Automatique. IRM: 1,5T - coupe: 1 mm	Volumes normalisés	PA > MA (18,3% de perte pour MA 1; 19,1% de perte pour MA 2)	PA > MA (19,3% de perte: MA 1; 18,5% de perte: MA 2)	A = H	MA 2 seul; H et A: Corrélation avec MMSE et CDR; Pas de corrélation avec NPI	MA 2 seul; Age, Sexe, Education et Volume H en covariables: H prédit les scores MMSE et CDR. Rien au niveau A.

Article	Sévérité	Caractéristiques Populations	Caractéristiques Segmentation/IRM	Volume et Caractéristiques Analyses	Volume Hippocampe	Volume Amygdale	Perte Hippocampe vs. Amygdale	Corrélations bivariées - Scores Cognitifs	Régressions
Prestia et al. 2011	Légère	<b>Effectif:</b> PA = 19; MA = 20. <b>Age:</b> PA = 72,5 (7,8); MA = 72,7 (9,1); <b>MMSE:</b> PA = 29,1 (1); MA = 22 (4,3; 13-28)	Manuelle. IRM: 1T - coupe: 1,3 mm	Volumes bruts (Normalisation spatiale sur les images natives)	PA > MA (26-28% de perte à d. et g.)	PA > MA (19-24% de perte à d. et g.)	droite: A<H gauche: A=H A=H	MA seul; H: pas de corrélation avec Langage ni Visuospatial ni Fonctions Exécutives ni MMSE. A: corrélation uniquement avec test de mémoire avec délai (auditif)	MA seul ; Volumes, MMSE en covariable : le volume de l'H et A ne prédisent rien
Roh et al. 2011	Légère et Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 57; Very Mild = 66; Mild = 79; Moderate = 34. <b>Age:</b> PA = 66,1 (8,3); Very Mild MA = 75,2 (7); Mild MA = 73,4 (8,6); Moderate MA = 71,3 (9,6). <b>MMSE:</b> PA = 29 (28-30); Very Mild MA = 23 (20-25); Mild MA = 19 (16-22); Moderate MA = 12,5 (11-18)	Automatique. IRM: 1,5T - coupe: 1,5 mm	Volumes bruts - Sexe, éducation et ICV mis en co-variable	PA > Very Mild > Moderate	PA > Very Mild = Mild = Moderate		Tous; H et A: corrélation avec Attention, Langage, fonctions visuospatiales, Mémoire, Fonctions Exécutives, Score de démence	Tous ; Volumes, Age, Sexe, Education, ICV en covariables: le volume H prédit les scores de Mémoire, fonctions visuospatiales et fonctions Exécutives. Rien au niveau A.
Schultz et al. 2009	Légère	<b>Effectif:</b> PA = 20; MA = 20. <b>Age:</b> PA = 66 (6,7); MA = 70 (8,6); <b>MMSE:</b> PA = 27,6 (2,06); MA = 23,3 (2,56; 20-29)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 2 mm	Volumes normalisés par ICV	PA > MA (30% de perte)	PA > MA (29,5% de perte)	A = H	MA seul; H et A: corrélation avec tests de mémoire (rappel libre avec délai)	
Smith et al. 1999	Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 20; MA = 20. <b>MMSE:</b> MA = 18.8 (5.7; <26)	Manuelle. IRM: 1,5T - coupe: 2 mm	Volumes bruts	PA > MA (20% de perte)	PA > MA (33% de perte)			MA seul ; Volumes, Age en covariable : le volume H prédit ADAS non cognitif score ; le volume A prédit ADAS non cognitif score et MMSE
Whitwell et al. 2005	Modérée	<b>Effectif:</b> PA = 17; MA = 20. <b>Age:</b> PA = 63,6 (10,5); MA = 63,8 (9,1); <b>MMSE:</b> PA = 28,9 (1,3); MA = 20,3 (5,1)	Semi-automatique. IRM: 1,5T - coupe: 1,5 mm	Volumes normalisés par ICV		PA > MA (20,5% de perte)			

## 2. 1. PRÉCOCITÉ DE L'ATTEINTE AMYGDALIENNE DANS LA MA

Sur l'ensemble des 24 études (l'étude de Pertersen et collaborateurs ne rapportant pas les volumes, elle n'a pas pu être incluse dans l'analyse) qui se sont intéressées à l'atrophie de l'amygdale dans la MA (Tableau 3), 22 études montrent une différence significative du volume amygdalien entre les personnes âgées saines et les personnes atteintes de la MA. Concernant les deux études qui ne démontrent pas une telle différence (Killiany et al., 1993; Laakso et al., 1995b), plusieurs facteurs pourraient expliquer ces résultats, tels que la taille de l'échantillon considéré, les caractéristiques du groupe contrôle et la méthode de segmentation. Ainsi, les limites méthodologiques propres à la segmentation utilisée (Convit et al., 1999), décrites dans la partie suivante de ce manuscrit, sont observables dans l'article de Laakso et collaborateurs (1995b). Dans l'étude de Killiany et collaborateurs (1993), la comparaison de volumes s'est effectuée sur un petit échantillon de 8 patients et 7 contrôles, alors que les études récentes se basent sur des échantillons d'au moins 40 participants (Brierley et al., 2002). Les auteurs rapportent par ailleurs des effets tendanciels ( $p$ -value  $< 0,06$ ).

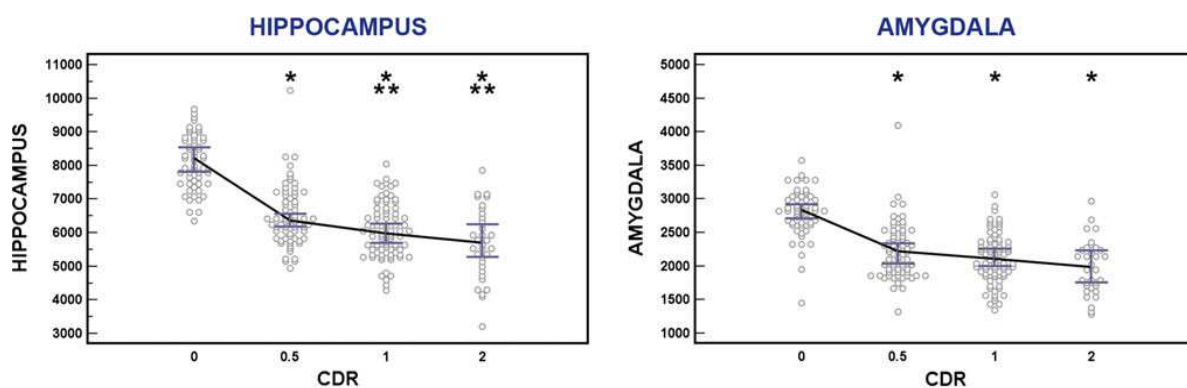
Ainsi, en guise de première conclusion et aux vues de la majorité des études, il semble que la MA s'accompagne effectivement d'une atrophie amygdalienne sur la base des données en imagerie structurelle. Toutefois, il s'avère nécessaire de savoir si cette atrophie amygdalienne apparaît dès les premiers stades de la pathologie et si oui, à quel degré. Autrement dit, cette atrophie constitue-t-elle une caractéristique suffisamment spécifique pour posséder une valeur diagnostic ? Des éléments de réponses peuvent être recherchés à 2 niveaux :

- A partir de quel moment peut-on identifier pour la première fois une diminution du volume de l'amygdale dans cette démence ? Et comment évolue cette atrophie en fonction des différents degrés de sévérité de la maladie ?
- Quelle est l'importance de l'atrophie amygdalienne, comparée en particulier à celle de l'hippocampe, l'atteinte caractéristique de la pathologie (cf chapitre 1).

Notons qu'un autre élément serait nécessaire pour témoigner de la valeur diagnostique. En effet, pour parler de la notion de marqueur de la MA, il est nécessaire de montrer que l'atrophie amygdalienne est présente uniquement (ou s'exprime de manière différente) dans cette pathologie comparée aux autres maladies neurodégénératives. Avant d'effectuer ces mesures comparatives, il nous est apparu nécessaire dans un premier temps de définir la validité de ces atteintes dans la MA et leurs répercussions fonctionnelles. C'est pourquoi dans ce travail de thèse, nous nous sommes concentrés sur la MA, et n'avons pas fait de comparaison avec d'autres pathologies liées au vieillissement neurodégénératif. Cette limite sera abordée dans la partie discussion de ce manuscrit.

Sur l'ensemble des études présentées dans le Tableau 3, 11 se sont intéressées à une population avec une atteinte cognitive légère (sur la base du CDR ou de la moyenne obtenue au MMSE). Une différence significative du volume de l'amygdale entre les personnes âgées saines et les patients atteints de la MA a été observée sur l'ensemble de ces 11 études, soulignant la précocité de l'atteinte amygdalienne (Cuenod et al., 1993; Deweer et al., 1995; Hensel et al., 2005; Krasuski et al., 1998; Laakso et al., 1995a; Liu et al., 2010; Mizuno et al., 2000; Poulin et al., 2011; Prestia et al., 2011; Roh et al., 2011; Schultz et al., 2009). Les deux études ayant testé sur les différents degrés de sévérité de la maladie, montrent que l'atrophie est observée dès le premier stade considéré (*i.e.*, léger) (Mizuno et al., 2000; Roh et al., 2011). Cependant, ces deux études se distinguent par le pattern d'évolution de l'atteinte amygdalienne. L'étude de Mizuno et collaborateurs (2000) montre une atteinte grandissante de l'amygdale avec l'augmentation du degré de sévérité, alors que l'étude de Roh et collaborateurs (2011) montre une atteinte qui se stabilise avec la progression de la pathologie (Figure 8). La précocité de l'atteinte de l'amygdale est confirmée par la mise en évidence d'une réduction de son volume dès les stades pré-démementiels, chez des sujets présentant des TCL (den Heijer et al., 2006; Kovacevic et al., 2009; Liu et al., 2010; Mahanand et al., 2012; Markesbery et al., 2006). De plus, Mizuno et collaborateurs (2000) observent que les patients aux stades « légers » de la MA présenteraient une atteinte anatomique amygdalienne sans que celle-ci ne soit accompagnée d'une atteinte hippocampique, soulignant ainsi la spécificité de l'atteinte amygdalienne dans la MA. Ces auteurs soulignent que l'atteinte hippocampique ne débiterait qu'au stade CDR 1 et uniquement pour la région antérieure de l'hippocampe, ce qui correspond à la partie de l'hippocampe qui communique avec l'amygdale par l'intermédiaire de l'alvéus et de la corne temporale. L'atrophie sélective au niveau de l'hippocampe antérieur pourrait ainsi être mise en relation avec les connexions anatomiques existantes reliant cette région à l'amygdale.

L'ensemble de ces résultats est donc en faveur d'une atteinte amygdalienne apparaissant précocement dans la MA. Néanmoins, il est important d'investiguer les résultats de la littérature quant à l'atteinte de l'amygdale relativement à celle de l'hippocampe. En effet il s'agit de vérifier, pour des degrés de sévérité équivalents, que la force d'atrophie de l'amygdale est au moins équivalente à celle de l'hippocampe, dont l'atrophie est considérée comme un standard dans le diagnostic de la MA.



**Figure 8 : Patterns de l'atrophie hippocampique et amygdalienne en fonction des stades d'évolution de la pathologie de type Alzheimer.**

CDR 0 : Clinical Dementia Rating Scale = 0 = Personnes âgées saines. CDR 0.5 : Clinical Dementia Rating Scale = 0.5 = Personnes Alzheimer au stade très léger. CDR 1 : Clinical Dementia Rating Scale = 1 = Personnes Alzheimer au stade léger. CDR 2 : Clinical Dementia Rating Scale = 2 = Personnes Alzheimer au stade modéré. Barre d'erreur indiquant un intervalle de confiance à 95%. Les lignes noires qui connectent les différents stades représentent la valeur médiane que prend le volume (exprimé en microLitres). \* indique une différence statistique entre CDR 0 et CDR 0.5, 1 ou 2. \*\*\* Indique une différence significative entre CDR 0.5 et autre CDR 1 et 2 avec un p-value<0.01. Tiré de Roh et al., 2011.

Sur l'ensemble des études présentées dans le Tableau 3, dix études ont précisément évalué la force d'atrophie de l'amygdale comparée à la force d'atrophie hippocampique dans la MA. Trois patterns différents apparaissent dans ces études.

Tout d'abord, le pattern le plus fréquemment constaté (5 études), correspond à une atteinte anatomique équivalente de l'amygdale et de l'hippocampe (Barnes et al., 2006; Basso et al., 2006; Deweer et al., 1995; Poulin et al., 2011; Schultz et al., 2009). Ce résultat souligne encore la pertinence d'investiguer une telle structure. En effet, bien qu'une atteinte amygdalienne dans la MA est admise depuis longtemps, elle intervenait seulement après l'atteinte de l'hippocampe et du cortex entorhinal (Braak et Braak, 1991). Ceci montre donc que l'atteinte de cette structure dans la pathologie de type « Alzheimer » n'est pas à négliger.

Contrairement à ce résultat, une étude montre que la perte anatomique chez les patients atteints de la MA (en référence aux sujets âgés sains) est significativement plus importante pour l'amygdale que pour l'hippocampe (Cuenod et al., 1993). Cependant, le protocole de segmentation de cette étude a été élaboré sur des coupes IRM anatomiques d'une épaisseur de 5 mm, ce qui est une taille élevée par rapport à la référence qui se situe aux alentours de 1-1,5 mm (Jack, 1994). Ainsi, le fait que cette étude montre un résultat tout à fait singulier est à mettre en relation avec une faiblesse méthodologique qui nous amène à considérer avec précaution la conclusion apportée par les auteurs.

Le troisième pattern observé est celui d'une atteinte plus marquée de l'hippocampe comparée à celle de l'amygdale (Horinek et al., 2006; Jack et al., 1997; Killiany et al., 1993). Rappelons cependant que ces études se sont centrées sur une population modérément atteinte (selon notre classification inspirée de l'application Calioppe, cf. chapitre 1, partie 2), et qu'elles montrent également une diminution du volume de l'amygdale des patients comparé à celui des

sujets contrôles. Les patients de ces études ne se situent donc pas dans les phases précoces de l'entrée dans la pathologie. On peut supposer que l'atteinte amygdalienne n'évoluerait plus ou peu dans les stades avancés de la pathologie, alors qu'à l'inverse, le volume de l'hippocampe continuerait à diminuer avec l'évolution de la MA. Ceci pourrait expliquer le fait que l'hippocampe soit plus atrophié que ne l'est l'amygdale chez des patients modérément atteints. Cette atteinte différentielle de l'amygdale et de l'hippocampe suivant l'évolution de la pathologie a été proposée par Roh et ses collaborateurs (2011) (Figure 8).

S'il semble que l'atteinte amygdalienne dans la MA apparaît précocement et à un degré équivalent que celle rapportée dans l'hippocampe, l'analyse de ces différents travaux fait également émerger plusieurs problèmes qui demandent à être éclaircis pour affirmer la pertinence des mesures amygdaliennes dans l'étude de la MA. Il est en particulier attendu que la force de l'atrophie amygdalienne d'une population à un degré d'atteintes cognitives sévères soit plus importante (ou équivalente si l'on se réfère à sur l'étude de Roh et al., 2011) que celle d'une population avec un degré léger d'atteintes cognitives. Or, ce résultat n'est pas forcément retrouvé dans la littérature. Ainsi les patients souffrant de MA à un stade modéré dans l'étude de Barnes et collaborateurs présentaient en moyenne 15% de pertes neuronales au niveau de l'amygdale en comparaison du volume amygdalien des sujets âgés sains. La comparaison de ces résultats avec ceux de l'étude de Cuenod et collaborateurs (2003) complexifie le pattern d'atteintes chez les patients MA puisque ces auteurs montrent que la perte neuronale amygdalienne est deux fois plus importante (perte de 33%) que celle observée dans l'étude de Barnes et collaborateurs et ce, bien que la population MA ne soit que légèrement atteinte au niveau cognitif. De plus, il est important de noter que dès lors que l'on compare deux études s'intéressant à une population similaire sur la base de l'étendue aux scores de MMSE, la force de l'atrophie amygdalienne varie également fortement. En effet, l'étude de Deweer et collaborateurs (1995) a montré une perte amygdalienne de 37% chez des patients ayant un score variant de 13 à 27 pour le MMSE. Toutefois, dans l'étude de Mori et collaborateurs (1997), s'appuyant sur un échantillon MA similaire (MMSE de 12 à 26), une perte d'uniquement 18% du volume amygdalien a été mise en évidence. Les différences entre études sont d'autant plus importantes que les patients se situent à un degré léger de sévérité de la maladie, puisqu'il est retrouvé des atrophies variant de 16 à 37% (Tableau 3).

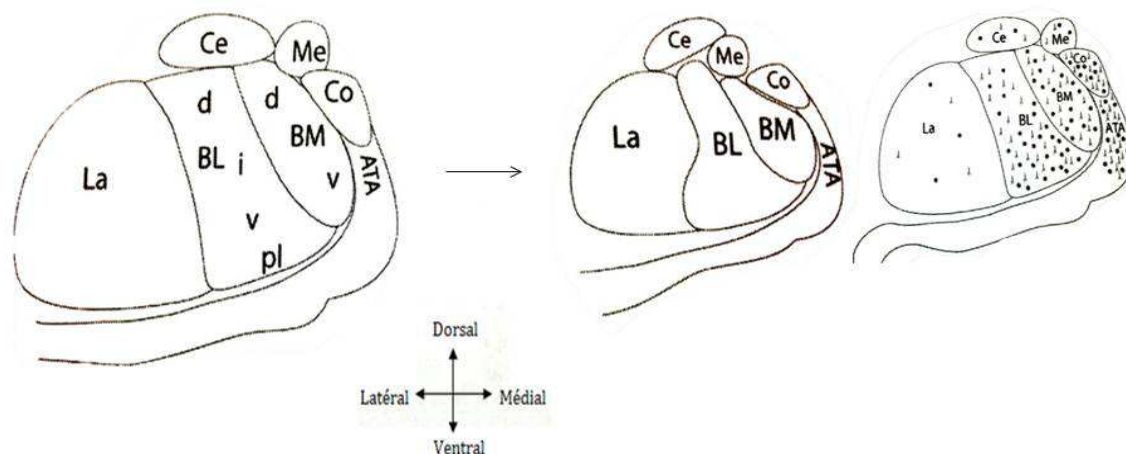
L'analyse des données du Tableau 3 permet de montrer que la MA s'accompagne d'une perte volumique amygdalienne précoce, avoisinant une valeur moyenne de 23,1%. Cette perte est équivalente à celle rapportée dans l'hippocampe qui est de 23,4%. Il semble néanmoins que la perte volumique des deux structures ne suit pas la même évolution en fonction du degré de sévérité de la maladie. Nous avons donc mis en lumière l'intérêt diagnostique que présente l'évaluation de l'atteinte amygdalienne dans la MA par le fait qu'elle se manifeste par (1) une différence significative (entre population âgée saine et Alzheimer) de volume dans 91% des cas (21 études sur 23), (2) une apparition très précoce dès les stades « légers » (*i.e.*, CDR 0,5), (3) une force d'atrophie équivalente à celle présente dans l'hippocampe. Toutefois, de nombreuses incohérences sont à souligner si l'on regarde précisément le degré d'atteinte amygdalienne avec le niveau de sévérité de la maladie.

Les incohérences rapportées nous laissent supposer qu'il pourrait exister une variabilité interindividuelle au sein de cette pathologie. Certains auteurs s'appuient sur de telles différences pour proposer l'existence non pas d'une unité mais de plusieurs entités évolutives d'atteintes cérébrales dans la MA (Whitehouse et George, 2008). Toutefois, les spécificités anatomiques de cette structure, dont les contours sont difficilement séparables des structures adjacentes (LaBar et Warren, 2009), soulève la possibilité d'une hypothèse alternative à celle d'une hétérogénéité au sein des groupes de patients MA légers ; à savoir l'existence d'erreurs de mesures du volume de cette structure. Nous avons donc décidé de consacrer une partie spécifiquement dédiée à l'étude des différences méthodologiques pouvant contribuer à l'hétérogénéité observée dans les études présentées ci-dessus.

## 2. 2. MÉTHODOLOGIE EMPLOYÉE EN VOLUMÉTRIE STRUCTURELLE

### 2. 2. 1. PRINCIPES GÉNÉRAUX

La puissance de champ magnétique couramment utilisée en IRM clinique est de 1,5 Tesla ou 3 Tesla, offrant une résolution spatiale suffisante pour segmenter l'amygdale. Cependant, à cette valeur de champ, les différents noyaux composants cette structure ne sont pas distinguables (exemple Figure 12, page 44). Ce n'est qu'à des valeurs de champ de 7 Tesla, que les noyaux amygdaliens sont identifiables (Solano-Castiella et al., 2011). Ce niveau de précision n'est donc pas atteint dans le cas des examens cliniques de patients « Alzheimer », qui utilise l'imagerie structurelle classique de 1,5 ou 3 Tesla. L'atteinte différentielle des noyaux composants la structure comme il est visible sur les examens *post mortem* (Figure 9) n'est pas investiguée dans ce travail de thèse, nous reviendrons sur ces données dans la partie discussion de ce manuscrit.



**Figure 9: Représentation schématique de l'atrophie et de la distribution de l'atteinte anatomique amygdalienne dans la maladie d'Alzheimer en fonction des différents noyaux qui constituent la structure.**

A gauche de la flèche horizontale, schéma représenté chez un sujet sain, à droite de la flèche horizontale dans le cas de la maladie d'Alzheimer. Représentation schématique des dégénérescences neurofibrillaires (+) et plaques amyloïdes (•). La : Noyau Latéral, BL : Noyau Baso-Latéral, BM : Noyau Basomédial, Ce : Noyau Central, Me : Noyau Médial, Co : Noyau Cortical, ATA : Aire de transition amygdalo-corticale, d : dorsal, v : ventral, i : intermédiaire, pl : paralaminaire. Tiré de Wright, (2009).

De part sa petite taille, la délimitation anatomique en IRM des contours de l'amygdale de ces régions avoisinantes (*e.g.*, hippocampe, subiculum, cortex entorhinal) est rendue difficile (Convit et al., 1999; Knafo, 2012; LaBar et Warren, 2009). Cette difficulté repose notamment sur l'identification de variations de l'intensité du signal au sein du complexe anatomique. En effet, en termes d'intensité du signal, celui-ci va finalement très peu varier puisque les structures avoisinantes de l'amygdale sont elles aussi composées de matière grise, ce phénomène pouvant engendrer des erreurs de segmentations. Ainsi, l'élaboration de protocole de délimitation de l'amygdale a constitué un véritable challenge, ceci se reflète par le grand nombre de méthodes permettant une telle segmentation. Il en résulte que la recherche PUBMED (en Février 2013, mots clefs : « Amygdale + Segmentation + MRI ») fait ressortir une centaine d'articles différents s'intéressant à cette question. Parmi les approches utilisées, la segmentation manuelle, semi-automatique et automatique sont couramment utilisées. A l'heure actuelle, le véritable challenge dans les méthodes de segmentation de régions internes aussi petite que l'amygdale, repose sur l'élaboration d'un protocole le plus précis mais surtout le plus fiable possible, offrant un outil diagnostique précieux aux cliniciens.

Pour établir des segmentations anatomiques, il est nécessaire de se baser sur des références. Le volume issu de la segmentation manuelle constitue une première référence, en anglais il s'agit du « *gold standard* ». Afin de valider une méthode de segmentation automatique, le volume issu de cette segmentation est ainsi communément comparé à celui de la segmentation manuelle. De la même façon, le volume issu de la segmentation manuelle possède lui aussi son « *gold standard* » qui est le volume issu de l'examen *post mortem*.



Notons de manière générale, que des variations peuvent survenir selon la méthode utilisée, et que celles-ci peuvent témoigner de différences en termes de force d'atteinte amygdalienne dans la MA. La perte neuronale observée peut donc osciller de 15 à 37% (reflet des différentes méthodes de segmentation utilisées en IRM anatomique - Tableau 3) ou de 14 à 60 % selon l'étude de Wright et collaborateurs (2009) qui se base sur l'ensemble des études *in vivo* et *post mortem*.

Parmi les outils volumétriques utilisés *in vivo*, qu'il s'agisse de la segmentation manuelle ou automatique, des variables méthodologiques peuvent influencer le volume final rapporté (Brierley et al., 2002). Parmi ces variables, sont rapportés des facteurs liés à la séquence d'acquisition de l'image anatomique (*e.g.*, épaisseur de coupe), aux traitements effectués sur cette image avant de faire la segmentation proprement dite (*e.g.*, utilisation d'un ajustement de contraste pour faciliter la délimitation, type de normalisation effectué) et à l'évaluation du volume en question (*e.g.*, type de protocole utilisé, fiabilité, correction ou non par le volume cérébral total) (Brierley et al., 2002; Geuze et al., 2005). En particulier, lors d'analyses volumétriques, il est essentiel de considérer le volume cérébral total des individus puisqu'il a été montré que le volume de l'amygdale corrèle fortement avec le volume cérébral total (Convit et al., 1999). Par conséquent, il est indispensable de prendre en compte cette mesure lorsque le volume de l'amygdale est analysé, d'autant plus lorsqu'il est question de groupes d'individus présentant une neurodégénérescence (Mathalon et al., 1993).

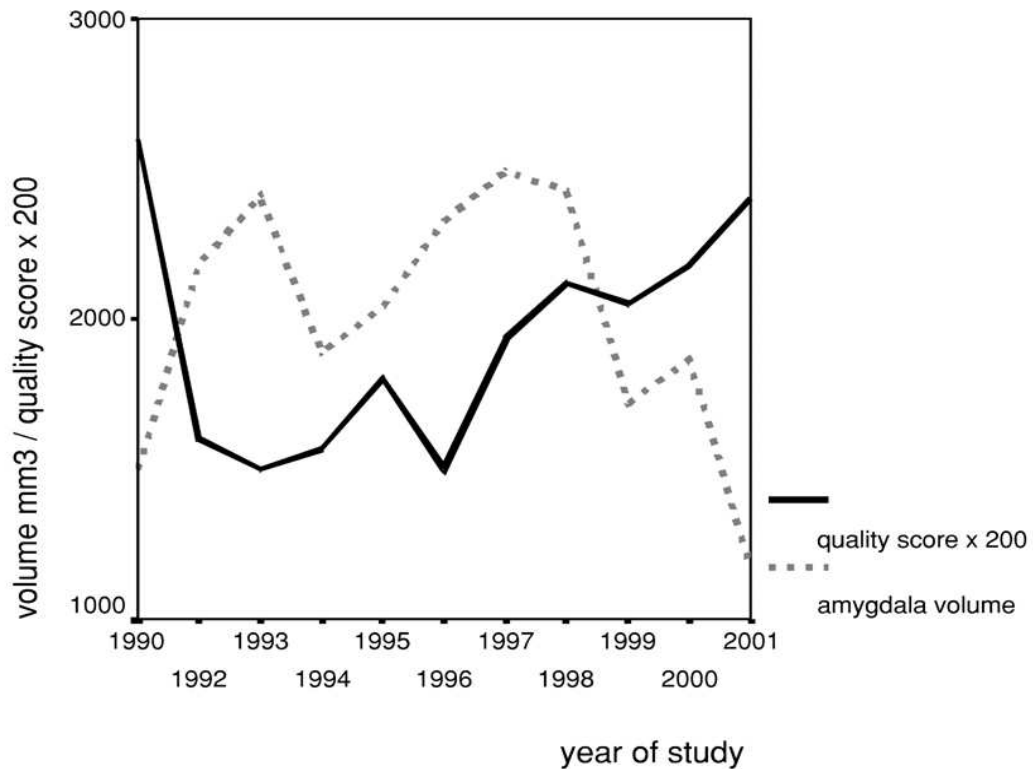
Lors de segmentations neuro-anatomiques, des variables méthodologiques peuvent influencer le volume final rapporté de l'individu, et par conséquent, en moyenne sur le groupe. La considération rigoureuse de ces variables est obligatoire lorsqu'il est investigué une petite structure sous-corticale, d'autant plus lorsque celle-ci est atrophiée.

Nous proposons de présenter dans la prochaine partie les différentes approches utilisées lors de la segmentation neuro-anatomique. Parmi ces approches, nous détaillerons la segmentation manuelle et automatique, en soulignant les avantages et inconvénients de chacune de ces méthodes.

## 2. 2. 2. MÉTHODES UTILISÉES EN SEGMENTATION MANUELLE

Comme précisé plus haut, la segmentation manuelle en IRM représente la référence, toutefois il est important de souligner que des erreurs en termes de justesse et fiabilité surviennent dans certains protocoles utilisant ce type de méthode.

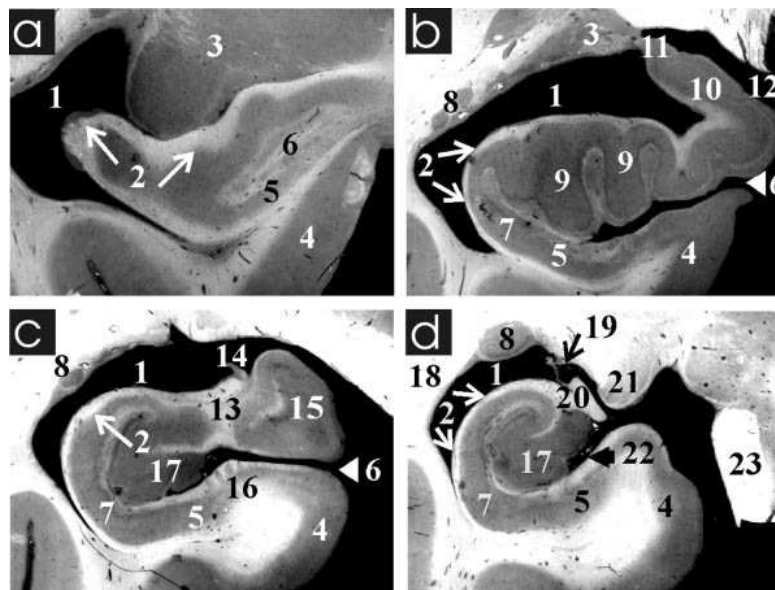
Dans leur revue, Brierley et collaborateurs (2002) ont examiné les méthodes de délimitations manuelles de 1491 paires d'amygdale effectuées chez des sujets sains de tout âge. Ces méthodes ont également été celles utilisées dans les études exposées dans le Tableau 3 s'intéressant au volume de l'amygdale dans la MA. La revue de Brierley et collaborateurs (2002), montre une hétérogénéité des volumes rapportés en fonction de l'année de réalisation de l'étude (Figure 10). En particulier, entre 1992 et 1999, les protocoles délimitant le volume de l'amygdale semblent surestimés sa taille comparativement aux années 2000. Les protocoles utilisés de 1992 à 1999 concernent 12 études du Tableau 3, soit 50% des études. Brierley et collaborateurs (2002) ont par ailleurs mesuré un indice de qualité de l'étude. Cette indice repose sur une mesure de la fiabilité à deux niveaux : la fiabilité inter (indice comparatif entre plusieurs valeurs obtenues par plusieurs expérimentateurs qui segmentent la même structure chez le même individu) et la fiabilité intra (indice comparatif entre plusieurs valeurs de volume de l'amygdale obtenues chez le même individu et faites par le même expérimentateur). Selon l'étude de Brierley et collaborateurs (2002), la qualité du protocole serait inversement liée au volume de l'amygdale rapporté. Ainsi, plus le protocole de segmentation est rigoureux en termes de fiabilité inter- et intra- (respectivement d'un expérimentateur à l'autre ou d'une segmentation à l'autre) plus le volume de l'amygdale devrait être petit. Les auteurs suggèrent que l'hétérogénéité selon les études serait plus liée aux facteurs méthodologiques propres au protocole de segmentation qu'aux variabilités individuelles liées aux sujets (Brierley et al., 2002). Parmi ces facteurs méthodologiques, outre la fiabilité vis-à-vis des expérimentateurs, il a été mis en évidence que les critères de délimitation utilisés par Watson et collaborateurs (1992) ont tendance à surestimer le volume amygdalien. Ces critères sont par exemple utilisés dans l'étude de Krasuski et collaborateurs (1998), qui montre que les patients MA ont 33% de pertes amygdaliennes correspondant à un pourcentage maximum relevé dans le Tableau 3. Une revue datant de 1999, montre que les protocoles de segmentation manuelle comparativement au *gold standard* (études *post mortem*) de l'amygdale utilisés jusque-là avaient tendance à surestimer le volume de l'amygdale de 200% (Convit et al., 1999). Toutefois, il n'est pas précisé dans cette étude si la segmentation manuelle issue de l'IRM anatomique a longtemps (ou non) précédé le décès du patient.



**Figure 10: Moyenne du volume de l'amygdale et indice de qualité des études en segmentation manuelle.**  
Tiré de Brierley et collaborateurs (2002).

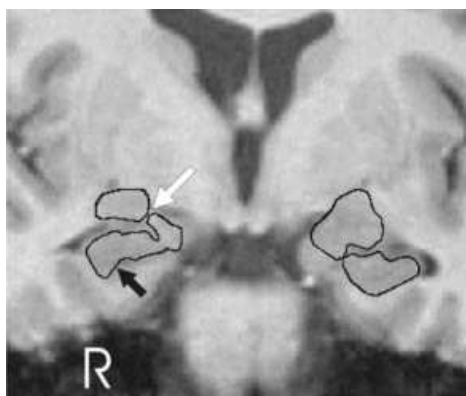
De manière plus spécifique, une des difficultés en segmentation manuelle réside dans la définition de la limite hippocampo-amygdalienne en partie antérieure. Cette tâche complexe est reflétée par le grand nombre d'études (71 répertoriées) proposant des protocoles de délimitation au niveau de cette partie antérieure qui sont présentés dans les données supplémentaires de Konrad et son équipe (2009). Plusieurs approches sont utilisées. La première consiste à délimiter l'amygdale sur la base de coupes anatomiques sur le plan coronal, particulièrement pertinentes puisqu'elles permettent une bonne visibilité de l'alveus, c'est-à-dire, la démarcation hippocampique/amygdalienne (Laakso et al., 1995a). Cependant, en fonction de la visibilité de l'alveus sur les plans de coupes coronales, des erreurs de délimitation entre ces deux structures peuvent fréquemment survenir (Convit et al., 1999). La deuxième consiste à utiliser, indépendamment du plan anatomique, et comme référence, les indices anatomiques d'autres structures voisines pour décider de la coupe qui initiera et/ou marquera la fin d'apparition de l'amygdale (Jack et al., 1997; Krasuski et al., 1998; Lehericy et al., 1994; Watson et al., 1992). Ainsi, en fonction de la visibilité de l'alveus, les protocoles de segmentation vont se complexifier avec certains auteurs qui préconiseront l'utilisation de nouveaux indices anatomiques. Une variabilité survient en termes d'indices utilisés : certains auteurs utiliseront la présence de liquide céphalo-rachidien (LCR) au niveau du ventricule latéral (Jack, 1994), d'autres l'uncus (Watson et al., 1992), les corps mamillaires (Brambilla et al., 2003), ou encore

l'hippocampe (Niemann et al., 2000). L'inconvénient de cette deuxième approche réside dans le fait que l'expérimentateur devra moduler les décisions prises en fonction du cerveau de chaque sujet, puisque il n'existe pas une parfaite uniformité anatomique au sein de la population (*i.e.*, variabilité interindividuelle). Cependant, un certain avantage réside dans l'utilisation d'indices externes à la structure amygdalienne, en particulier l'utilisation anatomique des différentes formes hippocampiques s'avère utile dans la segmentation de l'amygdale. En effet, l'hippocampe selon les différentes coupes coronales possède des formes très caractéristiques, facilitant quelque peu la segmentation de l'amygdale (Figure 11) (Niemann et al., 2000). Selon les auteurs, l'hippocampe se différencie en 4 formes selon l'axe antéro-postérieur apparentées respectivement à (1) des formes de « boomerang » (Figure 11a), (2) « lapin », (Figure 11b), (3) « lunettes » (Figure 11c), ou encore (4) « escargot » (Figure 11d). C'est pour les coupes coronales de la Figure 11a et 11b, que l'amygdale est visible. Ceci est utile en particulier au niveau des images anatomiques à valeur de champ de 1,5 Tesla où les contrastes sont beaucoup plus faibles (Figure 12) que ceux représentés sur la Figure 11, démontrant des coupes histologiques.



**Figure 11: Coupes histologiques de 20  $\mu$ m (orientation coronale) des quatre formes de l'hippocampe selon l'axe rostro-occipital.**

(1) corne temporale (2) alvéus (3) amygdale (4) gyrus parahippocampique (5) subiculum (6) scissure uncus (7) région CA1 de l'hippocampe (8) noyau caudé (9) digitations hippocampiques (10) digitation verticale (11) isthme (12) citerne ambiante (13-14) fimbria (15) gyrus limbique (16) subiculum (17) gyrus denté (18) voie temporale (19) plexus choroïde (20) fimbria hippocampique (21) corps genouillé latéral (22) scissure hippocampique (23) pied du mésencéphale. Tiré de Niemann (2000).



**Figure 12: Coupe coronale en IRM (1.5 Tesla, 2.2 mm d'épaisseur de coupe).**

Flèche blanche : amygdale. Flèche noire hippocampe. R : Right. A droite la forme caractéristique en forme de « lapin ». A gauche, la forme caractéristique « boomerang » permet d'identifier l'amygdale. Tiré de Niemann (2000).

En résumé, les techniques de segmentation manuelle, bien que constituant une référence en matière de volumétrie en IRM (*i.e.*, notion de « gold standard »), s'accompagnent d'une série de contraintes.

Premièrement, des différences en termes de critères utilisés dans les protocoles de segmentation d'une étude à l'autre sont une source de variation du volume final rapporté. En particulier, au niveau de la jonction hippocampique-amygdalienne, délimitation critique où la valeur du volume final peut largement dépendre du protocole utilisé (Brierley et al., 2002). En plus du nombre de protocoles utilisés, survient une certaine subjectivité de l'expérimentateur, puisque les décisions qu'il choisira de prendre pourront varier d'un expert à l'autre, pouvant entraîner des écarts de valeurs sur le volume final. Il est à noter, qu'au sein d'un même protocole, un degré correct d'homogénéité et de consistance au sein des volumes rapportés peut être obtenu, à condition qu'il s'agisse toujours du même expérimentateur qui segmente (fiabilité intra). Cependant, cette force peut aussi être une faiblesse, dans la mesure où au cours de la segmentation, il peut survenir des « dérives » de l'expérimentateur qui va finalement témoigner de fines différences au niveau du volume rapporté. Deuxièmement, la segmentation d'une structure aussi fine que l'amygdale est dépendante de l'identification d'autres structures. L'amygdale peut être segmentée sur la base des formes hippocampiques, dont la segmentation repose elle-même sur d'autres structures avoisinantes (Konrad et al., 2009). La troisième limite consiste en un coût temporel. L'explosion des données en IRM, en particulier au niveau clinique, ajoutée à l'augmentation de la taille des échantillons (qui sont supérieurs à 40 dans les études actuelles), ont conduit à un rallongement non négligeable du temps requis pour effectuer une segmentation, d'autant plus si le nombre de régions à délimiter s'accroît.

L'ensemble de ces contraintes a conduit les auteurs à chercher des méthodes de segmentation plus automatisées. Durant la dernière décade, des progrès significatifs ont été apportés en matière d'amélioration du coût temporel en implémentant des méthodes de segmentation semi-automatique voire automatique. Ces méthodes ont l'avantage d'apporter une méthode de quantification volumétrique stable, toutefois moins adaptable que l'expérimentateur effectuant une segmentation manuelle. Cependant, l'amélioration des algorithmes a permis l'obtention de procédures de segmentation robustes et « pratiques » sur le plan clinique sur de larges cohortes de patients.

En conclusion, les protocoles de segmentation manuelle couramment utilisés ont pu présenter quelques limites en termes de justesse et fiabilité dans le sens où il existerait une surestimation du volume rapporté. La segmentation manuelle de l'amygdale est complémentaire à celle de l'hippocampe. Toutefois, la valeur du volume de l'amygdale peut fortement varier selon l'approche utilisée pour définir la limite anatomique de l'amygdale/hippocampe.

### 2. 2. 3. MÉTHODES UTILISÉES EN SEGMENTATION AUTOMATIQUE

La première méthode la plus répandue consiste en la VBM (Voxel-Based-Morphometry). Cette technique de segmentation repose sur les variations d'intensité des unités élémentaires en IRM, qui sont les voxels, pour estimer des différences entre matière grise et blanche dans un espace stéréotaxique standard (Ashburner et Friston, 2000). Les algorithmes de segmentation vont ainsi diviser le cerveau en matière grise, blanche et LCR en attribuant à chaque voxel une probabilité d'appartenance à ces trois types de tissus sur la base de l'intensité du signal. En termes de résultats, et dans notre cas de l'analyse anatomique de l'amygdale, c'est la comparaison de cartes statistiques de deux groupes (*i.e.*, sujets âgés sains vs. patients « Alzheimer ») qui permettrait de visualiser les régions se distinguant sur la base de la perte de matière grise.

L'avantage de cette méthode est qu'elle est rapide, et permet une utilisation en routine car elle possède un fort degré d'automatisation. Toutefois, la première limite est que l'analyse comparative de ces cartes statistiques ne permet pas d'obtenir une valeur absolue du volume amygdalien pour chaque individu. De plus, les variabilités interindividuelles fines au niveau du cerveau (en termes de formes anatomiques) nécessitent la normalisation des données dans un espace stéréotaxique, impliquant par la suite plusieurs étapes de corrections. Ces corrections, bien qu'améliorant le rapport signal sur bruit, vont diminuer la résolution spatiale ce qui est préjudiciable en segmentation anatomique, d'autant plus pour de petites régions cérébrales (Eckert et al., 2006; Senjem et al., 2005). Ensuite, la correspondance entre les valeurs de volume

obtenues à l'aide de la méthode par VBM et la segmentation manuelle reste faible. Il serait donc préférable d'utiliser ces deux techniques conjointement (Giuliani et al., 2005; Kubicki et al., 2002; Testa et al., 2004; Tisserand et al., 2002). En particulier, il est préconisé d'utiliser en premier lieu la VBM pour l'analyse globale, suivie d'une analyse plus fine en segmentation manuelle pour de plus petites régions (Kennedy et al., 2009), ce qui réduit finalement le gain de temps de la procédure automatique. Dans le cadre de ce travail de thèse, dû à l'ensemble de ces limites, nous avons donc écarté la possibilité de segmenter l'amygdale à l'aide de la VBM.

D'autres méthodes telles que la segmentation semi-automatique pourraient être un compromis. Cette approche nécessite toutefois une délimitation manuelle préalable. Comparée à la segmentation purement manuelle, les différences inter-expérimentateurs sont réduites, car même s'il y a des différences au niveau de la segmentation manuelle, les algorithmes appliqués vont tendre ensuite vers un même résultat. Cependant, le coût pour l'expérimentateur est tout de même fortement dépendant du nombre de sujets et de régions cérébrales considérées *a priori*. Ces éléments nous ont amené à écarter cette option d'analyse.

Dans notre travail, nous nous sommes penchés sur une segmentation purement automatique. Cependant, là encore, les investigateurs de volumes cérébraux par approche résolument automatique ont plusieurs solutions. La première est de travailler dans un espace commun, où il est nécessaire de normaliser les images dans un espace de référence (*i.e.*, normalisation spatiale) pour pouvoir y appliquer ensuite un atlas permettant d'identifier la ou les structure(s) d'intérêt(s). Un atlas anatomique cérébral fournit donc ce qui est appelé des « labels » (*e.g.*, amygdale). Parmi ces atlas, on peut citer de manière non exhaustive : l'atlas de Talairach (Talairach et Tournoux, 1988), Maximum probability Brain Atlas (Hammers et al., 2003), AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), PALS-B12 (Van Essen, 2005), les aires de Brodmann dans PickAtlas (Lancaster et al., 2000; Maldjian et al., 2003) ou encore l'atlas de Freesurfer (Fischl et al., 2004). Ces atlas sont interpolés dans l'espace normalisé du sujet cible (*i.e.*, sujet dont on veut segmenter les régions cérébrales) par l'intermédiaire de « registrations » (*i.e.*, transformation spatiale). Dans ce type d'approche, une des contraintes associées réside dans l'application d'une normalisation inverse afin de retrouver le volume de la région segmentée dans l'espace natif du sujet. Cette étape inverse est indispensable au niveau des atlas individuels (*e.g.*, Talairach) ou probabiliste tel que l'atlas « Maximum probability Brain Atlas » (Hammers et al., 2003). Toutefois, ce dernier est largement préférable au premier puisque il repose sur un modèle probabiliste, et donc, tend à éliminer le facteur « idiosyncrasie » cérébrale des atlas établis sur un cerveau unique, voire un seul hémisphère cérébral (*i.e.*, Talairach). Par ailleurs, les atlas uniques peuvent présenter une qualité de segmentation réduite puisqu'ils dépendent d'une segmentation manuelle unique et de la registration qui sera opérée sur la base de cette unique

segmentation. Toutefois, même avec des atlas probabilistes, il a été démontré que des erreurs de registrations pouvaient s'observer en particulier au niveau de la segmentation des ventricules chez des sujets âgés (Heckemann et al., 2010). Ainsi, l'efficacité de la segmentation automatique selon cette approche repose sur l'atlas choisi ainsi que la robustesse des algorithmes de normalisations et registrations spatiales qui, eux aussi, sont choisis.

L'ensemble des études ayant investigué l'atrophie de l'amygdale dans la MA (Tableau 3) repose sur des segmentations manuelle ou automatique (*i.e.*, VBM, atlas unique ou probabiliste). Les résultats que nous venons de développer nous amènent donc à défendre l'hypothèse selon laquelle les écarts en termes de forces d'atrophie amygdalienne dans la MA sont en partie explicables par la variabilité individuelle et la méthodologie employée. La littérature a montré que des segmentations automatiques seraient plus robustes, à condition de reposer les segmentation sur plusieurs atlas (*i.e.*, atlas probabiliste) (Rohlfing et al., 2004), en particulier lorsqu'il s'agit de diviser l'ensemble du cerveau en plusieurs régions (Heckemann et al., 2006) ou lorsque des structures d'intérêts sont ciblées (*i.e.*, hippocampe ; Chupin et al., 2009). Ainsi, dans ce travail, nous testerons une segmentation automatique de l'amygdale reposant sur la comparaison non pas avec un seul atlas, mais avec 30 atlas anatomiques préalablement segmentés manuellement. Ces 30 atlas sont segmentés à l'aide du protocole élaboré par Hammers et collaborateurs (2003) et Gousias et collaborateurs (2008). Les segmentations issues de ces 30 atlas prennent donc davantage en compte la variabilité individuelle que les segmentations reposant sur des atlas de cerveau unique (« *single-atlas* ») (Hammers et al., 2003). Comparativement à la segmentation issue du logiciel SACHA<sup>3</sup> (« gold standard »), Rodinov et collaborateurs (2009) ont montré que l'atlas d'Hammers et collaborateurs présente de meilleures performances (sur la base d'indices de recouvrement et de différences de volumes) comparées aux performances d'autres atlas (*i.e.*, AAL, PickAtlas) (Rodionov et al., 2009). L'atlas probabiliste d'Hammers et collaborateurs permet la délimitation de 83 structures dont l'amygdale, sur laquelle nous nous concentrerons en plus de la région hippocampique, cette dernière étant un contrôle au niveau de la présence d'une atteinte anatomique dans la MA.

De plus, nous avons souligné plus haut que le choix de la registration influe sur le succès d'une segmentation. En effet, des erreurs de segmentations ont été observées en particulier chez des patients présentant un élargissement des ventricules cérébraux (Heckemann et al., 2010). La population « Alzheimer » étant sujette à ce type de phénomène, nous appliquerons dans un premier temps un algorithme contrôlant plus rigoureusement la classification des tissus (LCR, matière grise, matière blanche) (utilisation de l'outil FAST implémenté sous FSL (Zhang et al.,

---

<sup>3</sup> SACHA est une procédure de segmentation de l'hippocampe et l'amygdale implémentée sous Brainvisa (<http://brainvisa.info>) Cointepas, Y., Mangin, J., Garnero, L., Poline, J., & Benali, H. (2001). BrainVISA: software platform for visualization and analysis of multi-modality brain data. *Neuroimage*, 13(6), 98.



2001)). Ensuite, les 30 atlas seront alignés à l'image anatomique du sujet cible (patient « Alzheimer »), à l'aide de processus de registration, aboutissant à 30 segmentations pour chaque patient. Nous utiliserons non pas un seul processus de registration mais plusieurs qui s'enchaîneront les uns à la suite des autres (en anglais « *multi-step registration* »). En effet, la performance d'une segmentation corrèle avec le nombre de registrations effectuées (Klein et al., 2009). Les algorithmes de registrations reposent sur des matrices de corrélations ainsi que les informations mutuelles partagées (*i.e.*, NMI implémentées sous IRTK : Image Registration Toolkit (Rueckert et al., 1999)) permettant de faire correspondre le plus justement possible les atlas avec l'image anatomique du sujet cible. Pour un patient « Alzheimer », on obtiendra donc 30 segmentations différentes de son cerveau (reposant sur les 30 atlas). Ces 30 segmentations seront combinées en une seule par un processus de « vote fusionnel » (en anglais « *vote-rule decision fusion* ») (Kittler et al., 1998; Rohlfing et al., 2004). L'avantage de cette méthode, outre le fait qu'elle repose sur 30 atlas et des registrations successives, est qu'il n'y a pas de processus de normalisation inverse, car tout se passe dans l'espace natif du sujet cible. Cette méthode que nous avons appliquée sur les données anatomiques de patients « Alzheimer » est appelée méthode MAPER (Multi-Atlas with enhanced registration) (Heckemann et al., 2011; Heckemann et al., 2010). Cette méthode présente également l'avantage d'être très proche de la segmentation manuelle (« *gold standard* ») en termes d'indice de recouvrement entre les deux méthodes (Heckemann et al., 2006).

En résumé, au sein des mesures automatiques, de nombreuses limites incombent à la segmentation automatique de type VBM (*e.g.*, analyse globale, pas de valeurs absolues), reposant sur un atlas unique (*e.g.*, prise en compte de la variabilité interindividuelle très faible) ainsi que reposant sur des atlas probabilistes (*e.g.*, implémentation de normalisations inverses). Pour l'ensemble de ces raisons, nous avons privilégié la méthode MAPER, reposant sur plusieurs atlas où plusieurs étapes de registrations ont été implémentées. Cette méthode n'a encore jamais été spécifiquement testée sur le volume des amygdales de patients « Alzheimer » présentant un stade très léger d'atteintes cognitives.

Afin d'étayer les effets de la MA sur l'atteinte amygdalienne, nous proposons dans la prochaine partie, d'exposer les données relatives aux corrélats cognitifs associés à l'atteinte de cette structure.

## 2. 3. CORRÉLATS COGNITIFS DE L'ATTEINTE ANATOMIQUE AMYGDALIENNE DANS LA MA

Comme présenté dans le Tableau 3, peu d'études se sont concentrées sur les répercussions cognitives de l'atteinte anatomique de l'amygdale dans la MA. Parmi les études ayant investigué

ces aspects, un grand nombre de travaux s'est porté sur des analyses corrélatives. Les approches utilisées ont consisté à considérer soit l'ensemble des scores obtenus pour les patients MA et les sujets âgés sains ; soit uniquement les patients MA. Afin de cibler les résultats de la littérature sur les corrélats cognitifs de l'atteinte amygdalienne dans la MA, nous nous focaliserons sur la présentation détaillée des données où il est question uniquement de la population « Alzheimer ».

Concernant les analyses corrélationnelles et au niveau du score cognitif global (*i.e.*, MMSE ou CDR), les résultats sont éparés. Pour l'amygdale, deux études montrent une corrélation de son volume avec le MMSE (Basso et al., 2006; Horinek et al., 2006) et une étude avec le CDR (Poulin et al., 2011). Inversement, quatre études ne montrent pas de corrélations entre le volume et les scores cognitifs globaux (Cuenod et al., 1993; Laakso et al., 1995a; Laakso et al., 1995b; Prestia et al., 2011). Au niveau du volume de l'hippocampe, si majoritairement on retrouve une corrélation avec le MMSE ou CDR (Horinek et al., 2006; Laakso et al., 1995b; Poulin et al., 2011), celle-ci n'est pas systématique (Basso et al., 2006; Cuenod et al., 1993). Ceci questionne donc la sensibilité de ces indicateurs cognitifs pour refléter le niveau d'atteinte anatomique, même pour une structure (*i.e.*, hippocampe) pour laquelle l'atteinte est pourtant clairement établie. Nous pouvons également questionner la valeur du MMSE, si celui-ci possède l'avantage de fournir un indice performant du niveau cognitif global, il évalue peu spécifiquement les différentes composantes cognitives (*e.g.*, mémoire, langage, fonction exécutives). Au niveau de la composante purement mnésique, une partie des études ayant investigué les corrélations avec l'atteinte anatomique, montre que les scores de mémoire sont associés avec le volume de l'hippocampe, mais pas avec le volume de l'amygdale (Laakso et al., 1995b). Toutefois, le profil inverse a également été rapporté avec une corrélation significative observée entre le volume amygdalien et les scores de mémoire alors que cette corrélation n'était pas présente pour le volume hippocampique (Basso et al., 2006; Prestia et al., 2011). Enfin, une étude décrit des corrélations significatives entre les scores de mémoire et les volumes des deux structures (Schultz et al., 2009). En ce qui concerne la relation avec d'autres composantes cognitives, peu d'études s'y sont intéressées (Basso et al., 2006; Prestia et al., 2011; Roh et al., 2011). Parmi ces publications, des limites peuvent être soulevées. Roh et collaborateurs (2011) se sont intéressés à l'ensemble de la population (*i.e.*, patients et sujets contrôles confondus), ce qui diminue la spécificité comme mentionné plus haut. Prestia et collaborateurs (2011) ont élaboré leurs analyses corrélationnelles en s'appuyant sur une mesure brute non corrigée par le volume cérébral total. L'étude de Basso et collaborateurs (2006) a évité ces écueils de mesures des volumes cérébraux mais leur analyse ne permet pas d'identifier le poids respectif des différentes atrophies, ainsi que ceux d'autres facteurs (*e.g.*, genre, âge) dont l'influence n'a pas été contrôlée. En particulier, il nous semble que, dans le cas de l'étude des corrélats cognitifs de l'atteinte

amygdalienne dans la MA, contrôler en plus l'influence du volume de l'hippocampe semble particulièrement pertinent de part l'existence d'étroites communications anatomiques entre ces deux structures (cf. Préambule de ce chapitre).

Les méthodes de régressions multiples ont permis de réduire ces limites. Elles ont l'avantage de permettre l'évaluation de la relation qu'entretient une variable dépendante avec plusieurs autres variables indépendantes. Certaines études ont réalisé ce type de régression entre scores cognitifs et volume amygdalien dans la MA (Mauri et al., 1998; Mizuno et al., 2000; Mori et al., 1997; Petersen et al., 2000; Poulin et al., 2011; Prestia et al., 2011; Roh et al., 2011; Smith et al., 1999). De plus, l'influence d'autres atrophies, en particulier de l'hippocampe a été contrôlée. Cependant, trois des études ont élaboré ce type d'analyse en incorporant l'ensemble de l'échantillon de sujets dans la régression, noyant ainsi l'effet spécifique qu'aurait la pathologie sur la prédiction des scores cognitifs (Mizuno et al., 2000; Petersen et al., 2000; Roh et al., 2011). Les cinq études restantes examinant exclusivement un échantillon de patients MA, montrent des effets opposés. Poulin et collaborateurs rapportent que le volume de l'hippocampe prédit les scores cognitifs indépendamment du volume de l'amygdale (Poulin et al., 2011). Cette étude se limite néanmoins aux variables cognitives globales de type MMSE et CDR. Cependant, le pattern opposé a également été observé dans plusieurs études, puisque le volume de l'amygdale prédisait les scores de mémoire (Mori et al., 1997) ou le MMSE (Smith et al., 1999) indépendamment du volume hippocampique. Enfin, un troisième type d'étude, basé sur des échelles cognitives plus larges, ne montre aucun effet des pertes neuronales au niveau de l'amygdale ou de l'hippocampe dans la prédiction des scores cognitifs (Mauri et al., 1998; Prestia et al., 2011). Rappelons que l'étude de Prestia et collaborateurs reposait sur des volumes bruts, donc en termes méthodologiques, cette étude possédait déjà une limite.

En conclusion, si une atteinte précoce de la structure amygdalienne s'observe dans la MA, la répercussion de cette atteinte sur les capacités cognitives n'est pas systématiquement démontrée. Même si d'un point de vue méthodologique, les analyses par régression semblent mieux adaptées, les résultats ne sont pas univoques. Nous chercherons donc à déterminer si le volume amygdalien issu de la méthode MAPER, offrant un meilleur contrôle des variabilités méthodologiques au sein des protocoles de segmentation du volume de l'amygdale, permettra de prédire les scores cognitifs des patients.

## 2. 4. **ETUDE 1** : ETUDE ANATOMIQUE PORTANT SUR L'ATTEINTE DU VOLUME DE L'AMYGDALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MA.

Dans le chapitre 2, nous avons développé l'idée selon laquelle les écarts en termes de forces d'atrophie amygdalienne dans la MA peuvent s'expliquer par la variabilité individuelle et la méthodologie employée. Nous avons de plus argumenté que la méthode MAPER permettait de contrer ces phénomènes de variabilité puisqu'elle tient compte de plusieurs éléments fondamentaux en volumétrie (*i.e.*, reposant sur plusieurs atlas, de multiples registrations et sur des volumes normalisés ; détaillés à la fin du point 2.2.3 de ce chapitre). Ainsi, dans cette étude, nous testerons la segmentation automatique MAPER des amygdales de patients MA à un stade de sévérité léger de la maladie. Ensuite, nous déterminerons les relations qu'entretiennent les volumes normalisés, issus de cette méthode rigoureuse, avec les scores cognitifs exclusivement chez les patients. Deux approches seront utilisées : l'approche corrélationnelle bi-variée et l'approche de régression multiple. L'analyse corrélationnelle bi-variée sera faite dans un but exploratoire afin de mesurer les relations préalablement existantes entre les volumes et les scores cognitifs. Dans l'analyse plus fine par régression, figureront en variables indépendantes : les variables démographiques (âge, sexe et niveau d'éducation) ainsi que les volumes normalisés hippocampiques et amygdaliens. En ce qui concerne la variable dépendante, nous prendrons chaque score cognitif un à un. Au niveau de ces scores cognitifs, nous recenserons en plus du MMSE, les scores cognitifs mesurant les fonctions mnésiques, les fonctions exécutives et les fonctions langagières. L'**Expérience 1** est décrite en détail dans l'article figurant ci-dessous, actuellement soumis dans une revue internationale à comité de lecture.



## **Is there better than the hippocampus? A look into amygdalar atrophy in early Alzheimer's disease**

**Yanica Klein-Koerkamp<sup>a, b</sup>**, Rolf A. Heckemann<sup>d, e</sup>, Kylee Ramdeen<sup>a, b</sup>, Olivier Moreaud<sup>a, f</sup>, Sandrine Keignart<sup>f</sup>, Alexandre Krainik<sup>g, h, i</sup>, Alexander Hammers<sup>d, e</sup>, Monica Baciuc<sup>a, c, j</sup>, Pascal Hot<sup>a, b, \*</sup>,  
for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

<sup>a</sup>- Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (CNRS UMR-5105), Grenoble, France

<sup>b</sup>- Université de Savoie, BP 1104, 73011 Chambéry Cedex, France

<sup>c</sup>- Université Pierre Mendès France, BP 47, 38040 Grenoble Cedex 9, France

<sup>d</sup>- The Neurodis Foundation (Fondation Neurodis), CERMEP – Imagerie du vivant, Lyon, France

<sup>e</sup>- Division of Brain Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, UK

<sup>f</sup>- Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Pole de Psychiatrie et Neurologie, CHU Grenoble, Grenoble, France

<sup>g</sup>- Inserm, U836, Grenoble, France

<sup>h</sup>- Université Joseph Fourier, Grenoble Institut des Neurosciences UMR-S836, Grenoble, France

<sup>i</sup>- Clinique Universitaire de Neuroradiologie et IRM, CHU de Grenoble, Grenoble, France

<sup>j</sup>- Institut Universitaire de France, 75005 Paris, France

### **Abstract:**

Current research suggests that the assessment of amygdalar volumes in patients with Alzheimer's disease (AD) could be a relevant measure to diagnose the disease early. However, the findings remain somewhat inconclusive and controversial, partly because the studies did not focus on earliest stage of the disease and have often neglected to control classical hippocampus atrophy in the assessment of correlations between the amygdalar volume and neuropsychological scores. In this study, we measured amygdalar atrophy in 48 patients with AD and 82 healthy control subjects by using a multi-atlas procedure, MAPER. Hippocampal and amygdalar volumes, normalized by intracranial volume, were significantly and similarly reduced in patients compared to healthy controls. Amygdalar volume loss in AD predicted memory impairment after controlling for age, sex, education, and, importantly, for hippocampal volume. These results suggest that the amygdala may be as useful as the hippocampus for distinguishing AD patients from healthy subjects, and may serve as an additional biomarker correlated with memory impairment. The role of the amygdala in AD should be reevaluated to guide further research and clinical diagnostic practice.

### **Key words:**

Amygdala, Alzheimer's Dementia, Automatic segmentation, Neuropsychology

## 1- Introduction

The neuropathology of Alzheimer's disease (AD) is characterized by neuronal loss, first affecting the medial temporal lobe (MTL; (1, 2). In particular, sub-regions of the hippocampus (3-6) and entorhinal cortex (7) undergo massive pathological changes, leading to progressive memory impairment (8-11). These studies have often suggested that hippocampal atrophy is the best neuroimaging-derived marker of disease and disease progression. However, hippocampal atrophy is associated with a range of other neurological pathologies, thus limiting its specificity to AD. With advancements in automated volumetric segmentation, structures that were previously very difficult to assess are now more reliably segmented and evaluated. This has led to the discovery of other structures that undergo massive change throughout the course of dementia, notably, other limbic structures closed to the hippocampus.

Among these structures, putative changes in amygdalar volumes have received a growing attention this last decade. The table 1 compiled studies focusing on amygdalar atrophy in AD, along with factors that could modulate (1) magnitude of atrophy (i.e., information related to the participant's characteristics and the segmentation procedure) (2) the association with clinical feature (i.e., information related to correlation analysis). We further compare amygdalar volumes in AD patients compared to healthy controls subjects (HC), with respect to the between-group (AD vs. HC) differences reported in the hippocampus. Given the focus on amygdalar volume, only studies presenting at least separately volume data for this structure were included. A reduction of the amygdalar volume has been a robust finding in *post mortem* studies (12-16) and in samples that included mildly and severely affected patients in comparison to healthy elderly subjects as we reviewed in Table 1 (4: Clinical Dementia Rating or CDR scores ranging from 0.5 to 3, 17: Mini Mental Score Examination or MMSE ranging from 5 to 21, 18: MMSE ranging from 2 to 27, 19: MMSE ranging from 11 to 25). This suggests that considering the amygdalar volume could improve the diagnosis of AD compared with hippocampal volumetry alone (20). However, findings are more contradictory for earlier stages of the disease, including for AD patients with mild to moderate disease (see Table 1, MMSE ranging from 13 to 29 or CDR ranging from 0.5 to 1) (4, 10, 19, 21-24), and this calls into question the importance of the changes in the affective part of the limbic system for these early

stages. In addition, as reported in Table 1, volume differences relative to controls strongly vary between *in vivo* studies, from 15-16% (25, 26) to 33-37% (21, 27, 28).

Variations in findings may result from methodological issues surrounding amygdalar segmentation. Due to its numerous cortical and sub-cortical nuclei, its proximity to the hippocampus, and the similarity of the neighbouring tissues, the boundaries of the amygdala are hard to identify (29, 30). Various approaches have been implemented to assess MTL atrophy in AD. The first one uses voxel-based morphometry (VBM), either directly (31) or in combination with a large mesial temporal lobe region of interest that includes the amygdala (32). While this technique allows group comparison between AD and a control population, it cannot provide the absolute volume of the structure in an individual. The second technique uses manual segmentation of the amygdala on MRI (e.g., 24, 27, e.g., 33, 34). Although this remains the gold standard, the choice of segmentation protocol has substantial influence on the measured volume (29). The third technique consists in semi-automatic (18) or automatic segmentation of the amygdala and hippocampus (22) based on single-subject digital atlases. However, single-atlas techniques do not sufficiently take into account neuroanatomical variation between subjects, which in the case of the amygdala is particularly large, even within homogeneous groups of healthy subjects. The problem can be addressed by probabilistic seeding followed by region-growing techniques (35), or by using multiple atlases (36, 37). In combination with tissue-class mapping to enhance registration, multi-atlas approaches are particularly robust to changes typical of neurodegenerative disease (38, 39). The first objective of this study was to perform amygdalar volumetry in mild to moderate AD patients, using this robust multi-atlas approach (MAPER, Heckemann et al. 2010).

Whether damage to the amygdala corresponds with disease severity is a matter of controversy as reviewed in Table 1. A correlation between the magnitude of AD pathological changes within the amygdala and the magnitude of cognitive impairments has sometimes been found (5, 22, 23, 33, 34), while other studies demonstrated no such association (21, 26, 27). In addition, these results are difficult to interpret because the clinical significance of amygdalar atrophy in AD was estimated using correlation analysis without controlling for

hippocampal atrophy (21, 26, 27, 33, 34, 40, 41). Considering the strong functional connectivity between hippocampus and amygdala, specifically in the context of memory (42, 43), it seems especially important to correct for hippocampal atrophy when assessing the specificity of the relationship between amygdalar atrophy and memory decline in AD. To date, this kind of approach (7 studies in table 1) has obtained very heterogeneous results. Furthermore, among these studies, the majority of them has considered together AD and controls populations (4, 10, 19, 23), diminishing the sensibility to detect anatomical and functional association changing. At last, these studies have often investigated the association between volumes and global cognitive scores (22, 34), providing gross indication in comparison to specific batteries assessing each of cognitive functions separately. The sensibility to detect specific functional changes in association with anatomical atrophy is then reduced when global cognitive score are used.

In the present study, we used automated measurements of *in vivo* human brain volume derived by MRI to investigate volume differences of the amygdala and hippocampus between AD patients and age-matched healthy control subjects (HC). To obtain automated segmentations of these structures we used a previously validated approach based on multi-atlas propagation with enhanced registration (MAPER; 38, 39). It uses 30 training data sets (“atlases”, images with expert manual reference segmentations; 44, 45) to segment T1-weighted brain MR images. MAPER is the first automatic whole-brain multi-region segmentation method that has been shown to yield robust results in subjects with neurodegenerative disease (39). The accuracy achieved with such multi-atlas segmentations is approximately equivalent to that of manual segmentation performed by trained operators (36). In addition to comparing volumes between groups, we explore how neuropsychological test scores correlate with either amygdala or hippocampus volumes. In this step, our goal is to assess whether amygdalar atrophy is a good predictor of AD. Consequently, rather than using tasks sensitive to amygdalar atrophy, we choose to assess the linearity of the relationships between the changes in the amygdalar volume and typical cognitive declines assessed by classical clinical and neuropsychological scores.

By studying amygdalar atrophy in a sample of AD patients with mild cognitive symptoms, we

sought to evaluate the potential of amygdalar morphometry in the clinically important situation of early disease (46, 47). Cognitive decline and memory loss are correlated with hippocampal damage. To determine the specificity of the relationship between amygdalar atrophy and cognitive functions, we performed multiple regression analysis controlling for both demographical data and hippocampal volume. The main goal of this analysis was to determine whether the amygdalar atrophy is a selective biomarker for AD.

## 2- Method

### 2.1 Participants

Between October 2010 and February 2012, patients with AD were recruited among patients with memory complaints consulting the Memory Center of the Grenoble University Hospital, France. The diagnosis of probable AD was made according to the criteria of the National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA; 48). All patients were diagnosed after an extensive clinical evaluation including a detailed history, physical and neurological examination, and extensive neuropsychological tests. Only persons who were more than 60 years old (mean age of the AD group: 75.3; SD=5.7) and who were new referrals for the evaluation of memory complaints were included. Exclusion criteria were a current or past diagnosis of a somatic, psychiatric or neurological disorder such as stroke, head trauma, brain tumor, Parkinson’s disease, or the presence of hippocampal seizure. In addition, subjects with findings suggesting another neurodegenerative disease, such as primary progressive aphasia, fronto-temporal dementia, Lewy body dementia, or mixed forms, were excluded. A total of 48 subjects have been then selected for our study (33 women and 15 men). Control subjects were selected from the ADNI database ([www.loni.ucla.edu/ADNI](http://www.loni.ucla.edu/ADNI))<sup>1</sup>. Eighty-two ADNI

---

<sup>1</sup>ADNI was launched in 2003 by the National Institute on Aging (NIA), the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB), the Food and Drug Administration (FDA), private pharmaceutical companies and non-profit organizations, as a \$60 million, 5-year public-private partnership. The Principal Investigator of this initiative is Michael W. Weiner, M.D., VA Medical Center and University of California San Francisco. ADNI is the result of efforts of many co-investigators from a broad range of academic institutions and private corporations, and subjects have been recruited from over 50



control subjects (mean age 76,2; SD=5,1) were compared to the study group. Control subjects and patients did not differ in terms of age and gender composition.

## 2.2 Neuropsychological examination

The neuropsychological examination included several tests, all of them standardized for French native speakers, assessing (1) global cognitive functions (MMSE ; 49, French version: 50); (2) short term memory (digit span forward and backward of the WAIS ; 51); (3) long term memory (*RL/R116*) (52), which is a word learning test based on the selective reminding procedure developed by Grober and Buschke (53); *BEM 144- figure learning* (part of Memory Performance Battery - BEM-144; 54); *Doors and People Test* (55)); (4) language abilities (*Famous Faces Test*, which is an unpublished test designed to assess recognition and naming of 30 monochrome pictures of famous faces; *Bachy-Langedock test*, in which subjects have to name 36 black-and-white drawings of ordinary objects; *Irregular word writing*, in which subjects have to write French words with irregular spelling; (5) executive functions (*Literal and category fluency* – letter “p” and animals (56); *Trail making test*, part A & B (57)).

## 2.3 Magnetic resonance imaging data acquisition

Atlas data as required for MAPER consisted of 30 T1-weighted 3D image volumes acquired from healthy young adult volunteers at the National Society for Epilepsy at Chalfont, UK at 1.5 T. Detailed subject demographics and acquisition information is available in Gousias et al., (2008), Hammers et al., (2003) and Niemann et al. (2000) (44, 45, 58). Hand-drawn segmentations of 83 structures had been prepared according to the protocols described in these reports (44, 45, 58). Segmentation protocols are also available at <http://www.brain-development.org>. We focused on four regions of interest: the hippocampus and the amygdala, each on the left and right.

For the matched control subjects, we selected the ADNI 1.5 T screening image and downloaded the preprocessed version (B1 nonuniformity correction, geometric distortion correction, bias field correction

---

sites across the U.S. and Canada. The initial goal of ADNI was to recruit 800 adults, ages 55 to 90, to participate in the research — approximately 200 cognitively normal older individuals to be followed for 3 years, 400 people with MCI to be followed for 3 years, and 200 people with early AD to be followed for 2 years.

and phantom scaling) as recommended by ADNI. The acquisition parameters are available in Jack et al., (59).

MR images of patients were acquired on a 1.5 T Achieva MR scanner (Philips Healthcare) at Grenoble University Hospital, using a whole-body RF transmit and 8-channel head receive coils. Anatomical studies consisted in a 3D gradient recalled echo T1-weighted image (TR: 8.1ms, TE: 3.8ms, 1x1x1.3 mm voxel matrix, 256 mm field of view, 100 contiguous slices).

## 2.4 Preprocessing

Additional preprocessing of the MR images was carried out to determine the intracranial volume (ICV) and to obtain tissue-class probability maps. ICV masks were determined for the control group using the procedure described in Heckemann et al., (2011) (38). As this procedure relies on a semi-automatically generated white-and-grey matter mask, which was not available for the study group, we implemented (38) a multi-atlas label propagation procedure to generate ICV masks: a given study group (target) image was paired with each ADNI image and registered using non rigid image registration. The resulting masks were added in the space of the target and thresholded at 50% to obtain an intracranial label for the target. The labels were visually reviewed for accuracy, and the threshold value modified to improve the ICV label if necessary. Probabilistic tissue-class maps were obtained using FSL FAST (60).

## 2.5 Segmentation

The MAPER procedure has been described and validated previously in AD populations (38, 39). Each target is paired with each of the 30 atlases to generate an individual atlas-based segmentation. This results in 30 segmentations for each target images, which are subsequently combined using vote-rule decision fusion (37, 61).

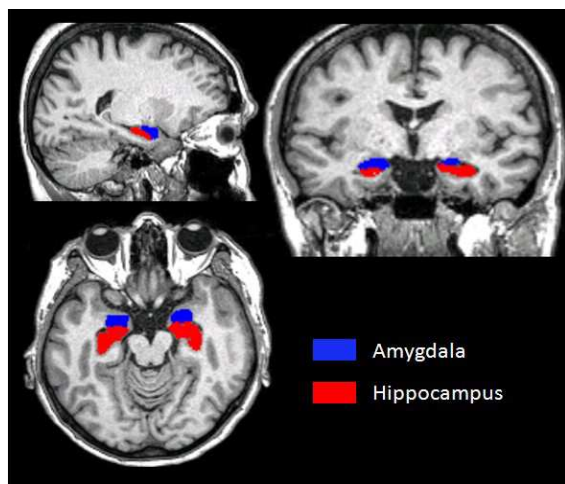
## 2.6 Masking based on tissue class

We masked all regions (hippocampus and amygdala) by multiplication with a binary grey matter label generated as a maximum probability label with FSL FAST (60). The analysis results reported in this work are based on the masked label sets.

## 2.7 Visual and statistical analysis

The result of each masked hippocampal and amygdalar volume in every target subject was visually examined by an expert (RAH; see example

in Fig.1). Demographic and neuropsychological variables were compared between the AD and HC groups by chi-square tests (categorical variables) or Student's *t* tests (continuous variables). For the volumetric comparisons between groups, statistical analysis was performed on the volumes normalized by ICV. The normalized volume was calculated for each individual and each structure, and expressed as a fraction of the subject's total intracranial volume (ICV), scaled by an arbitrary factor of  $10^4$  [(masked volume/ICV)\* $10^4$ ]. Analysis of volumetric differences between the AD and HC groups (between-subject factor) was performed using two within-subject factors: the structure volume (ICV-normalized hippocampal and amygdalar volumes) and the volume laterality (right: R and left: L). ANCOVA (GLM) was then used with volume as dependent variable, group as independent variable, and age, sex, and education as covariates.



**Fig. 1: Example of brain segmentations from a subject with AD.**

Since some researchers have observed significant differences in the magnitude of the amygdalar and hippocampal volume loss, we additionally calculated an atrophy index for each structure. The magnitude of the volume loss in AD patients for the hippocampus and amygdala was calculated as follows:  $[1 - (\text{AD subject normalized volume} / \text{HC mean normalized volume})]$  (22) and compared using ANCOVA (GLM) with magnitude of AD patients' volume loss as dependent variables, and age, sex, and education as covariates. To survey relationships between AD patients' volumes and their cognitive scores, we analyzed first whether predictor variables (both hippocampal and amygdalar ICV-normalized volumes and age, sex, education) were correlated,

and whether they were correlated with neuropsychological measures, using simple bivariate correlations (Pearson's *r*). In a second step, we used multiple linear regressions to determine whether AD patients' volumes predicted the cognitive scores (dependent variables), considering the contribution of all predictor variables (i.e., age, sex, education, and both hippocampus and amygdala normalized volumes were entered as independent variables)<sup>2</sup>.

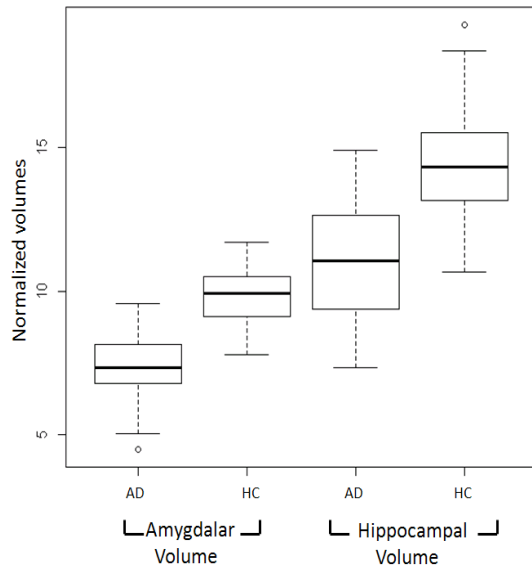
### 3- Results

The AD and HC groups did not differ significantly with respect to age (AD range: 64-87; HC range: 65-87,  $t(1,128) = -0.92$ ,  $p = 0.3$ ), sex distribution ( $\chi^2: 1.67$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.19$ ) or total ICV (AD range: 1.15 – 1.6 l; HC range: 1.1 – 1.67 l,  $t(1,128) = -0.61$ ,  $p = 0.54$ ). Patients had lower MMSE scores than HC (AD range: 15-29; HC range: 26-30,  $t(1,128) = -14.5$ ,  $p < 0.001$ ) and had a lower level of education ( $t(1,128) = -10.6$ ,  $p < 0.001$ ). MMSE scores of AD patients were as follows: Forty-two of the 48 AD patients were at a mild stage (mean  $\pm$  SD MMSE score  $23.5 \pm 3.1$ , range 19-29) and six at a moderate stage (MMSE  $16.1 \pm 1.1$ , range 15-18). Subject characteristics are presented in Table 2.

#### 3.1 Effect of diagnostic group on ICV-normalized volumes

A significant main effect of structure volume ( $F(1,125) = 21.67$ ;  $p < 0.001$ ), group diagnosis ( $F(1,125) = 131.7$ ;  $p < 0.001$ ) and a significant interaction of structure volume \* group diagnosis ( $F(1,125) = 16.01$ ;  $p < 0.001$ ) was observed. Planned contrasts demonstrated significant group differences for the hippocampus ( $F(1,125) = 93.4$ ;  $p < 0.001$ ) and amygdala ( $F(1,125) = 113.3$ ;  $p < 0.001$ ) (Fig. 2), demonstrating that AD patients had both significantly lower hippocampal and amygdalar volumes compared to HC. The effects of age ( $F(1,125) = 16.96$ ;  $p < 0.001$ ) and sex ( $F(1,125) = 5.41$ ;  $p = 0.02$ ) mean that volume decreased with age and that women had larger structure volumes than men. Education ( $F(1,125) = 1.33$ ;  $p = 0.24$ ) had no significant effect on structure volumes in the ANCOVA model.

<sup>2</sup> Multiple regression analysis without the contribution of demographical data of age, sex and education were also tested, the significance of the predicted hippocampus and amygdala scores remained the same if they were considered or not. To control for demographical data more carefully, we decided to leave them in the analysis anyway.



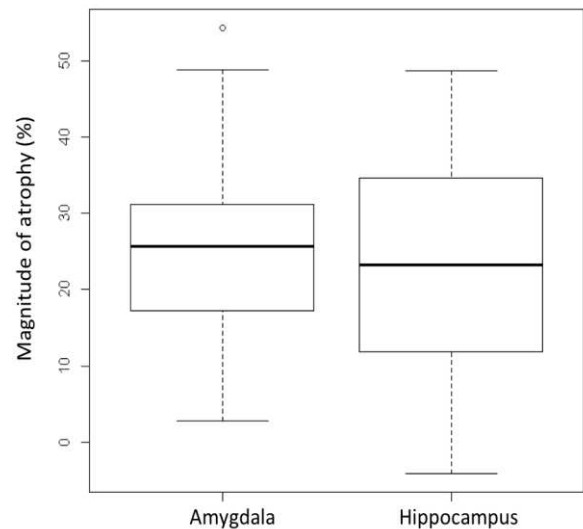
**Fig. 2: Box plot of the normalized hippocampal and amygdalar volumes in AD patients and HC.**

*Note.* The center line shows the median, boxes capture the 25%-75% quantile range, whiskers indicate 1.5 interquartile ranges. The ring denotes an outlier. Normalized volumes represented gray-matter masked volumes in mm<sup>3</sup>, normalized by total intra cranial volume and scaled (arbitrarily) by 10<sup>4</sup>. AD = Alzheimer's disease, HC = Healthy controls. The volumes differed significantly between AD and HC subjects ( $p < 0.05$ ).

No main effect of volume laterality ( $F(1,125) = 1.84$ ;  $p = 0.17$ ), volume laterality \* group diagnosis (AD patients right volumes: mean  $\pm$  SD  $9.43 \pm 2.84$ ; AD patients left volumes: mean  $\pm$  SD  $8.95 \pm 2.15$ ; HC right volumes: mean  $\pm$  SD  $12.36 \pm 3.09$ ; HC patients left volumes: mean  $\pm$  SD  $11.85 \pm 2.32$ ;  $F(1,125) = 1.15$ ;  $p = 0.69$ ) and structure volume \* volume laterality \* group diagnosis ( $F(1,128) = 0.56$ ;  $p = 0.45$ ) was observed in the full model (the physiological R>L asymmetry was seen when age as a covariate was left out in the model). For subsequent analyses, the left and right volumes of each structure (i.e., hippocampus and amygdala) were averaged.

To assess whether the magnitude of the atrophy was the same across the two structures in the AD population, we entered the magnitude index of the (R+L) hippocampal and (R+L) amygdalar volumes into the ANCOVA analysis controlling for age, sex and education. The results demonstrated no significant effect of the volume magnitude (amygdalar volume loss: mean  $\pm$  SD  $25.4 \% \pm 11.5$ ; hippocampal volume loss mean  $\pm$  SD  $23.2 \% \pm 14.2$ ;  $F(1, 44) = 2.29$ ;  $p = 0.13$ , representation with percentage in Fig. 3). The magnitude of amygdalar volume loss in AD patients was thus similar to the

hippocampus atrophy. The effect of age ( $F(1, 44) = 5.27$ ;  $p = 0.02$ ) but not sex ( $F(1, 44) = 1.92$ ;  $p = 0.17$ ) nor education ( $F(1, 44) = 1.13$ ;  $p = 0.71$ ) was significant in the ANCOVA model.



**Fig. 3: Magnitude of the reduction of hippocampal and amygdalar in AD patients relative to healthy controls.**

*Note.* The center line shows the median, boxes capture the 25%-75% quantile range, whiskers indicate 1.5 interquartile ranges. The ring denotes an outlier. The magnitude of atrophy is expressed as a percentage.

### 3.2 Correlations between ICV-normalized volumes and neuropsychology scores

Bivariate correlations indicated that the AD patients' ICV-normalized hippocampal and amygdalar volumes were strongly and positively correlated. The ICV-normalized hippocampal volume of AD patients was also negatively correlated with age (Table 3). MMSE scores were strongly associated with gender and level of education, indicating that higher scores of MMSE were related to higher level of education and that females tended to obtain better scores than males. Significant correlations were also found between memory scores and amygdalar volumes, whereas language abilities (naming of famous faces and irregular word writing tests) were correlated with hippocampal volume (Table 3).

Multiple linear regression analysis (Table 4) was performed to determine whether in AD patients, the volumes of each structure were predictors of cognitive declines. Age, sex and education were additionally entered as covariates into the regression model. Amygdalar volume was associated with word learning performance on the Grober & Buschke memory test after control for demographic variables

and hippocampal volume. The hippocampus or the amygdala volumes did not predict scores on the figure learning test BEM, the Doors and People Tests, or executive functions. The amygdala volume was also predictive of Bachy-Langedock object naming test scores.

#### 4- Discussion

Hippocampal atrophy is considered as the hallmark of the Alzheimer's disease. However, hippocampal volume loss has been associated with many other diseases including Parkinson's disease (62), fronto-temporal lobar degeneration (63), vascular dementia (64, 65), and schizophrenia (66). Moreover, researchers have also detected a substantial amount of hippocampal volume loss in even cognitively intact individuals (67). Although hippocampal atrophy has a large sensitivity for AD, these studies show that its specificity is much lower. To attempt to improve the identification of this disease by neuroimaging indices, we compared in early AD patients the atrophy of two nearby limbic structures, the hippocampus and the amygdala, and the relationship between their volumes and the scores to clinical neuropsychological tests.

We found that amygdalar volume loss, previously reported mainly in moderate stage of the disease, occurs in earliest stage of the neurodegenerative disorder. The reduction was similar to those reported for the hippocampus volume. Moreover, we demonstrated that the amygdala volume loss predicted cognitive scores, in particular of memory scores, after controlling for hippocampus volume, supporting a potential relevance of investigating this part of the limbic system in AD.

The use of the multi-atlas approach has provided a relevant method to measure volume changes in nearby subcortical structures more precisely. Classical cerebral volume segmentation in AD patients using slice thickness of 5 mm seems to be inadequate to perform volumetry (21). To overcome these limitations, more reliable protocols (58) and automatic methods have been used for cerebral segmentation. Among various advantages of automatic procedures, the inter-observer variation is eliminated, and the time to process a large cohort is substantially reduced compared to manual outlining. A common approach to automatic segmentation, based on a single-subject atlas, tends to misestimate anatomical boundaries in regions where the atlas subject shows variant anatomy (68, 69). Here, by

using a set of 30 atlases to segment MRI targets, the danger of false results due to atlas idiosyncrasies was reduced and the accuracy of the automatic atlas-based segmentation increased (36, 37). In addition, the MAPER procedure integrates tissue classification information into the segmentation procedure in order to strengthen the method's robustness in subjects with ventricular enlargement as encountered in neurodegenerative disease (38).

A crucial question in assessing the relevance of volume loss detection in the amygdala is whether it can predict cognitive impairment in the disease. Contrary to recent findings (33, 34), our study has not shown any significant association between a global index of the clinical severity assessed by MMSE and amygdalar or hippocampal volume. This may be due to the mean MMSE in our study being around 3 points higher than in previous studies. The MMSE scale may then be too coarse to reflect a sensitive relationship with atrophy in affected regions at the earliest stage of the disease (21, 27). In addition, even when a strong correlation between structure volume and MMSE scores have been found (19, 22, 70), none of these correlations remained significant after factoring in other structure volumes in a linear regression model. Furthermore, we are not the only investigators to have been unable to find a significant correlation between MMSE scores and hippocampal and amygdalar volumes (21, 23, 27, 33). It is then unclear whether a strong link exists between structure volume and MMSE scores. This is not entirely surprising considering that the MMSE is known to be particularly insensitive in the context of very mild dementia, including the prodromal phase of MCI (71). This interpretation is supported by the significant relationships we observed between the amygdalar volume and more specific indices of the disease, such as the declarative memory performance (Grober & Buschke test). We posit that this relationship is particularly relevant since it has not been found for the hippocampal volume, suggesting that it cannot be explained by the strong correlation between the volumes of the hippocampus and the amygdala as suggested in other studies (42, 43). In particular, our multiple regression analysis allows us to consider the association of amygdalar atrophy and cognitive scores independently of variations of hippocampal volume.

These results could also reflect an increased sensitivity owed to the accuracy of the MAPER method. Mori et al. (5) stressed that the correlation

between hippocampal volume and memory scores depended on whether or not the hippocampus segmentation encompassed the subiculum region. Critically, AD pathology affects numerous structures that surround the hippocampus, such as the subiculum, parahippocampal gyrus, and entorhinal cortex (72). It has been suggested that these focal patterns of pathology isolate the hippocampus from the input and output that it should theoretically receive, in particular via the connections from the subiculum (73). Therefore, additional MTL structures that were not considered in our study (e.g., subiculum, entorhinal, perirhinal or parahippocampal cortex) may explain memory impairment beyond the hippocampus. A congruent finding is that the hippocampus shows evidence of plasticity in the context of dementia (74). The authors demonstrated that compensatory mechanisms are activated within the hippocampus early during the atrophy process. Taken together, these studies support the view that the correlations between hippocampal volume, hippocampal function, and memory impairment in AD are highly non-linear.

In summary, this work demonstrates that MAPER-based amygdalar volumetry can show major differences between AD patients and HC. Atrophy of the amygdala and its association with memory decline in the early stages of AD may be a useful marker for clinical diagnosis. However, additional studies are needed to assess the clinical relevance of investigating this structure in more detail. In particular, amygdalar atrophy patterns in AD could be compared with those occurring in other types of neurodegenerative disease. One study reported more severe amygdala atrophy in fronto-temporal dementia than in AD (75), but a further work is needed to develop differential diagnostic criteria. In addition, correlations reported between amygdalar volume and cognitive scores are not proof of any mechanism of causation. The fact that the level of volume reduction in this structure can predict several cognitive declines, even after controlling for hippocampal volume may appear surprising since the amygdala's primary role is emotion processing and not memory or language processing. However, the amygdala is intricately connected with the four lobes of the brain (i.e., occipital, temporal, parietal, frontal; 76) even in the context of AD (77) leading to its indirect implication in a vast range of cognitive functions including perception, attention and declarative memory (78). Regarding memory function, the amygdala is able to modulate the encoding and

consolidation of information when it pertains to emotional stimuli (79-82). In a recent functional MRI study on MCI and AD, researchers found that the functional connectivity was notably decreased (according to disease severity) between the amygdala and structures of the default mode network (e.g., hippocampus, parahippocampal gyrus, superior frontal gyrus, medial frontal gyrus), which is a connection of regions implicated in an array of cognitive functions, notably episodic memory (77). This decrease in functional connectivity between the amygdala and structures of the default mode network is suggested to underlie the memory deficits observed in MCI and AD. Reduced functional connectivity from the amygdala to the middle cingulate cortex was also correlated with a decline in cognitive function in MCI and AD. Through its various connections, the amygdala may have a role in modulating numerous cognitive functions, including those that are affected in dementia. When the hippocampus is atrophied, the amygdala has been shown to compensate by increasing its activity during encoding, even for neutral items (83). Taken together, these studies show that the amygdala is not only an emotion-processing structure, but rather an essential part of a large network of structures that is able to adapt its activity as changes occur throughout the network. Further research is needed to assess the specific amygdalar compensatory mechanisms that take place throughout the course of dementia. If amygdalar volume loss is indeed predictive of cognitive decline and dementia, then affective disorders will most likely ensue as the amygdala remains, nevertheless, the key structure processing emotions. Affective disorders have been previously observed in MCI and mild AD (22, 84-88), yet whether these disturbances occur systematically and in parallel with amygdalar atrophy remains unknown.

## **Acknowledgements**

Data used in the preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database ([adni.loni.ucla.edu](http://adni.loni.ucla.edu)). ADNI is funded by the National Institute on Aging, the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, and through generous contributions from the following: Abbott; Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; Amorfis Life Sciences Ltd.; AstraZeneca; Bayer HealthCare; BioClinica, Inc.; Biogen Idec Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals Inc.; Eli Lilly and Company; F. Hoffmann-La Roche Ltd and its affiliated company Genentech, Inc.; GE Healthcare; Innogenetics, N.V.; IXICO Ltd.; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC.; Medpace, Inc.; Merck & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Servier; Synarc Inc.; and Takeda Pharmaceutical Company. The Canadian Institutes of Health Research is providing funds to support ADNI clinical sites in Canada. Private sector contributions are facilitated by the Foundation for the National Institutes of Health ([www.fnih.org](http://www.fnih.org)). The grantee organization is the Northern California Institute for Research and Education, and the study is coordinated by the Alzheimer's Disease Cooperative Study at the University of California, San Diego. ADNI data are disseminated by the Laboratory for Neuro Imaging at the University of California, Los Angeles. This research was also supported by NIH grants P30 AG010129 and K01 AG030514.

This research was also supported by Region Rhône-Alpes, Cluster 11: Handicap, Vieillessement & Neurosciences. RAH was supported by a research grant from the Dunhill Medical Trust, London, UK.

**Authors declared no conflicts of interest.**

## 5- References

1. Braak H, Braak E. Neurofibrillary changes confined to the entorhinal region and an abundance of cortical amyloid in cases of presenile and senile dementia. *Acta Neuropathol.* 1990;80(5):479-86.
2. Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: an anatomic study. *Neurology.* 1990 Nov;40(11):1721-30.
3. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology.* 1997 Sep;49(3):786-94.
4. Mizuno K, Wakai M, Takeda A, Sobue G. Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease: an MRI volumetric and memory assessment study. *J Neurol Sci.* 2000 Feb 1;173(1):18-24.
5. Mori E, Yoneda Y, Yamashita H, Hirono N, Ikeda M, Yamadori A. Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: an MRI volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 Aug;63(2):214-21.
6. Simic G, Kostovic I, Winblad B, Bogdanovic N. Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. *J Comp Neurol.* 1997 Mar 24;379(4):482-94.
7. Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, Jr., Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 1996 Jul 15;16(14):4491-500.
8. Di Paola M, Macaluso E, Carlesimo GA, Tomaiuolo F, Worsley KJ, Fadda L, et al. Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy. A voxel-based morphometry study. *J Neurol.* 2007 Jun;254(6):774-81.
9. Mega MS, Small GW, Xu ML, Felix J, Manese M, Tran NP, et al. Hippocampal atrophy in persons with age-associated memory impairment: volumetry within a common space. *Psychosom Med.* 2002 May-Jun;64(3):487-92.
10. Petersen RC, Jack CR, Jr., Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Smith GE, et al. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology.* 2000 Feb 8;54(3):581-7.
11. Scallan RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(7):4703.
12. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1992 Mar;42(3 Pt 1):631-9.
13. Herzog AG, Kemper TL. Amygdaloid changes in aging and dementia. *Arch Neurol.* 1980 Oct;37(10):625-9.
14. Scott SA, DeKosky ST, Scheff SW. Volumetric atrophy of the amygdala in Alzheimer's disease: quantitative serial reconstruction. *Neurology.* 1991 Mar;41(3):351-6.
15. Scott SA, DeKosky ST, Sparks DL, Knox CA, Scheff SW. Amygdala cell loss and atrophy in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1992 Oct;32(4):555-63.
16. Tsuchiya K, Kosaka K. Neuropathological study of the amygdala in presenile Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 1990 Dec;100(1-2):165-73.
17. Cavado E, Boccardi M, Ganzola R, Canu E, Beltramello A, Caltagirone C, et al. Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2011 Feb 22;76(8):727-33.
18. Mori E, Ikeda M, Hirono N, Kitagaki H, Imamura T, Shimomura T. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1999 Feb;156(2):216-22.
19. Roh JH, Qiu A, Seo SW, Soon HW, Kim JH, Kim GH, et al. Volume reduction in subcortical regions according to severity of Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2011 Jun;258(6):1013-20.
20. Lehericy S, Baulac M, Chiras J, Pierot L, Martin N, Pillon B, et al. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology.* 1994 May;15(5):929-37.
21. Deweer B, Lehericy S, Pillon B, Baulac M, Chiras J, Marsault C, et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 May;58(5):590-7.
22. Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res.* 2011 Oct 30;194(1):7-13.
23. Prestia A, Boccardi M, Galluzzi S, Cavado E, Adorni A, Soricelli A, et al. Hippocampal and amygdalar volume changes in elderly patients with Alzheimer's disease and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011 May 31;192(2):77-83.
24. Schultz R, De Castro C, Bertolucci P. Memory with emotional content, brain amygdala and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2009;120(2):101-10.
25. Barnes J, Whitwell JL, Frost C, Josephs KA, Rossor M, Fox NC. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol.* 2006 Oct;63(10):1434-9.
26. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Helkala EL, Hartikainen P, Vainio P, et al. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1995;9(1):73-86.
27. Cuenod CA, Denys A, Michot JL, Jehenson P, Forette F, Kaplan D, et al. Amygdala atrophy in Alzheimer's disease. An in vivo magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol.* 1993 Sep;50(9):941-5.
28. Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, Daly EM, Murphy DG, Rapoport SI, et al. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry.* 1998 Jan 1;43(1):60-8.
29. Brierley B, Shaw P, David AS. The human amygdala: a systematic review and meta-analysis of volumetric magnetic resonance imaging. *Brain Res Rev.* 2002 Jun;39(1):84-105.
30. Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL. Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images--an overview of current segmentation protocols. *Neuroimage.* 2009 Oct 1;47(4):1185-95.
31. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain.* 2007 Jul;130(Pt 7):1777-86.
32. Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, et al. Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Feb 2.
33. Basso M, Yang J, Warren L, MacAvoy MG, Varma P, Bronen RA, et al. Volumetry of amygdala and hippocampus and memory performance in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 2006 Apr 30;146(3):251-61.



34. Horinek D, Petrovicky P, Hort J, Krasensky J, Brabec J, Bojar M, et al. Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: an MRI analysis. *Acta Neurol Scand*. 2006 Jan;113(1):40-5.
35. Chupin M, Hammers A, Liu R, Colliot O, Burdett J, Bardinet E, et al. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. *Neuroimage*. 2009;46(3):749-61.
36. Heckemann RA, Hajnal JV, Aljabar P, Rueckert D, Hammers A. Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion. *Neuroimage*. 2006 Oct 15;33(1):115-26.
37. Rohlfing T, Russakoff DB, Maurer CR, Jr. Performance-based classifier combination in atlas-based image segmentation using expectation-maximization parameter estimation. *IEEE Trans Med Imaging*. 2004 Aug;23(8):983-94.
38. Heckemann RA, Keihaninejad S, Aljabar P, Gray KR, Nielsen C, Rueckert D, et al. Automatic morphometry in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2011 Jun 15;56(4):2024-37.
39. Heckemann RA, Keihaninejad S, Aljabar P, Rueckert D, Hajnal JV, Hammers A. Improving intersubject image registration using tissue-class information benefits robustness and accuracy of multi-atlas based anatomical segmentation. *Neuroimage*. 2010 May 15;51(1):221-7.
40. Hensel A, Wolf H, Dieterlen T, Riedel-Heller S, Arendt T, Gertz HJ. Morphometry of the amygdala in patients with questionable dementia and mild dementia. *J Neurol Sci*. 2005 Nov 15;238(1-2):71-4.
41. Laakso MP, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hanninen T, Vainio P, et al. MRI of amygdala fails to diagnose early Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 1995 Nov 27;6(17):2414-8.
42. Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL. The amygdala and emotional memory. *Nature*. 1995 Sep 28;377(6547):295-6.
43. Cahill L, Haier RJ, Fallon J, Alkire MT, Tang C, Keator D, et al. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Jul 23;93(15):8016-21.
44. Gousias IS, Rueckert D, Heckemann RA, Dyet LE, Boardman JP, Edwards AD, et al. Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest. *Neuroimage*. 2008 Apr 1;40(2):672-84.
45. Hammers A, Allom R, Koepp MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*. 2003 Aug;19(4):224-47.
46. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9.
47. McKhann G, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
48. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44.
49. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
50. Hugonot-Diener L, Barbeau EJ, Michel B, Thomas-Antérion C, Robert P. Grémoire : Tests et échelles d'évaluation dans la maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés. Marseille, France: Editions Solal; 2008.
51. Wechsler D. WAIS-III : Weschler Adult Intelligence Scale III ; Echelle d'intelligence de Weschler pour Adultes. Troisième Edition. ECPA: Paris; 2000.
52. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wynn C, et al. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). Marseille: Solal; 2004.
53. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol*. 1987;3(1):13-36.
54. Signoret JL. BEM-84, Batterie d'Efficiency Mnésique réduite. Editions Scientifiques Elsevier Paris. 1991.
55. Baddeley AD, Emslie H, Nimmo-Smith I, Thames Valley Test C. Doors and people: a test of visual and verbal recall and recognition. Manual: Thames Valley Test Company; 1994.
56. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Évocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux: Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurol Belg*. 1990;90:207-17.
57. Reitan RM. Trail Making Test: Manual for Administration and Scoring [adults]: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992.
58. Niemann K, Hammers A, Coenen VA, Thron A, Klosterkötter J. Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Res*. 2000;99(2):93.
59. Jack CR, Bernstein MA, Fox NC, Thompson P, Alexander G, Harvey D, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(4):685-91.
60. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001 Jan;20(1):45-57.
61. Kittler J, Hatfield M, Duin RPW, Matas J. On combining classifiers. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 1998;20(3):226-39.
62. Horinek D, Varjassyova A, Hort J. Magnetic resonance analysis of amygdalar volume in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2007 May;20(3):273-7.
63. Barnes J, Godbolt AK, Frost C, Boyes RG, Jones BF, Scallan RI, et al. Atrophy rates of the cingulate gyrus and hippocampus in AD and FTLD. *Neurobiol Aging*. 2007 Jan;28(1):20-8.
64. Scher AI, Xu Y, Korff ES, Hartley SW, Witter MP, Scheltens P, et al. Hippocampal morphometry in population-based incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the HAAS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Apr;82(4):373-6.
65. van de Pol L, Gertz HJ, Scheltens P, Wolf H. Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia. *Neurodegener Dis*. 2011;8(6):465-9.
66. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):16-25.
67. Gosche KM, Mortimer JA, Smith CD, Markesbery WR, Snowdon DA. An automated technique for measuring hippocampal volumes from MR imaging studies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Oct;22(9):1686-9.



68. Hammers A, Heckemann R, Koepp MJ, Duncan JS, Hajnal JV, Rueckert D, et al. Automatic detection and quantification of hippocampal atrophy on MRI in temporal lobe epilepsy: a proof-of-principle study. *Neuroimage*. 2007;36(1):38-47.
69. Rodionov R, Chupin M, Williams E, Hammers A, Kesavadas C, Lemieux L. Evaluation of atlas-based segmentation of hippocampi in healthy humans. *Magn Reson Imaging*. 2009;27(8):1104-9.
70. Kovacevic S, Rafii MS, Brewer JB. High-throughput, fully automated volumetry for prediction of MMSE and CDR decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009 Apr-Jun;23(2):139-45.
71. Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc*. 2003 Oct;78(10):1290-308.
72. Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*. 1984 Sep 14;225(4667):1168-70.
73. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*. 1991 Sep 20;253(5026):1380-6.
74. Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, et al. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2004 Jul;56(1):27-35.
75. Whitwell JL, Sampson EL, Watt HC, Harvey RJ, Rossor MN, Fox NC. A volumetric magnetic resonance imaging study of the amygdala in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(4):238-44.
76. Phelps EA. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol*. 2006;57:27-53.
77. Yao H, Liu Y, Zhou B, Zhang Z, Zhang X, Jiang T. Impaired Amygdala Connectivity Pattern in Alzheimer's disease Revealed by Resting state fMRI. *Eur J Radiol*. 2013;in press.
78. LeDoux JE. The amygdala. *Curr Biol*. 2007;17(20):R868-74.
79. Broks P, Young AW, Maratos EJ, Coffey PJ, Calder AJ, Isaac CL, et al. Face processing impairments after encephalitis: amygdala damage and recognition of fear. *Neuropsychologia*. 1998 Jan;36(1):59-70.
80. De Martino B, Camerer CF, Adolphs R. Amygdala damage eliminates monetary loss aversion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Feb 23;107(8):3788-92.
81. Kilpatrick L, Cahill L. Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. *Neuroimage*. 2003 Dec;20(4):2091-9.
82. Schafe GE, Doyere V, LeDoux JE. Tracking the fear engram: the lateral amygdala is an essential locus of fear memory storage. *J Neurosci*. 2005 Oct 26;25(43):10010-4.
83. Richardson MP, Strange BA, Dolan RJ. Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat Neurosci*. 2004 Mar;7(3):278-85.
84. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA. Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase*. 2005 Feb;11(1):65-71.
85. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, Klunk W, Kaufer DI, Saxton J, et al. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 Summer;15(3):346-53.
86. Robins Wahlin TB, Byrne GJ. Personality changes in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Oct;26(10):1019-29.
87. Shimabukuro J, Awata S, Matsuoka H. Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Jun;59(3):274-9.
88. Wright CI, Dickerson BC, Feczko E, Negeira A, Williams D. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala responses to human faces in aging and mild Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 15;62(12):1388-95.

Table 1: Summary of research on amygdalar atrophy in AD

Authors (Year)	Disease Severity	Populations characteristics	Segmentation characteristics	Volume data	Hippocampal Volume	Amygdalar Volume	Hippocampal vs. Amygdalar Atrophy	Correlations analysis of volumes with cognitive score	Regressions analysis of volumes with cognitive score
Basso et al. 2006	Moderate	HC = 42; AD = 56. Age: HC = 73.2 (6.7); AD = 71.2 (8.6); MMSE: HC = 29 (1); AD = 18.3 (4.3)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	ICV- Normalized volumes	HC > AD (17% loss)	HC > AD (23% loss)	A = H	AD; H: no correlation (Language, Memory, Orientation, Praxis, MMSE). A: correlation (Memory, Orientation, MMSE)	
Barnes et al. 2006	Moderate	HC = 10; AD = 10. Age: HC = 56 (11); AD = 57 (9); MMSE: HC = 29 (1); AD = 15 (6)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	ICV- Normalized volumes	HC > AD (16,4% loss)	HC > AD (15% loss)	A = H		
Cavedo et al. 2011	Moderate	HC = 19; AD = 19. Age: HC = 73.6 (5.5); AD = 76.1 (5.7); MMSE: HC = 28.6 (1.1; 27-30); AD = 13.1 (3.8; 5-21)	Manual. MRI: 3T - slice thickness: 1 mm	ICV- Normalized volumes; <i>Sex and education as covariate</i>		HC > AD (22% loss)			
Cuenod et al. 1993	Mild	AD = 11; MMSE: HC = 29 (1); AD = 21.5 (5)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 5 mm	ICV- Normalized volumes	HC = AD (20% loss)	HC > AD (33% loss)	A > H	AD; H and A: no correlation MMSE. AD + HC; A: correlation MMSE	
Deweert et al. 1995	Mild	HC = 8; AD = 18. Age: HC = 69.2 (2.7); AD = 72.4 (1.5); MMSE: HC = 28.7 (0.4); AD = 22.3 (0.9; 13-27)	Semi-Automatic. MRI: 5 mm	ICV- Normalized volumes	HC > AD (30% loss)	HC > AD (37% loss)	A = H	AD + HC; H: correlation MMSE, Memory (Mattis, Wechsler, Grober Buschke Test, Verbal, Intrusion); A: no correlation	

Table continues

Table continued

Authors (Year)	Disease Severity	Populations characteristics	Segmentation characteristics	Volume data	Hippocampal Volume	Amygdalar Volume	Hippocampal vs. Amygdalar Atrophy	Correlations analysis of volumes with cognitive score	Regressions analysis of volumes with cognitive score
Hensel et al. 2005	MCI; Mild	HC = 40; MCI = 33; AD = 24. Age: HC = 79 (3.5); MCI = 79.8 (3.1); AD = 78.4 (3.2); MMSE: HC = 28.9 (1); MCI = 26.1 (1.8); AD = 22.1 (1.9)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	ICV- Normalized volumes; <i>Age as covariate</i>		HC > MCI > AD (MCI vs. HC: 2,5% loss; AD vs. HC: 18% loss)		AD + HC; A: correlation MMSE	
Horinek et al. 2006	Moderate	HC = 18; AD = 27; Age: HC = 69.5 (6.4); AD = 71 (7.5); MMSE: HC = 30; AD = 19 (3.6)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 1 mm	ICV- Normalized volumes	HC > AD (35% loss)	HC > AD (16% loss)	A < H	AD; H and A: correlation MMSE	
Jack et al. 1997	Moderate	HC = 126; AD = 94. Age: HC = 79 (6.73); AD = 73 (8); MMSE: HC = 28 (1.26); AD = 17.8 (4.94)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.6 mm	Raw Volumes; <i>ICV as covariate</i>	HC > AD	HC > AD	A < H		
Killiany et al. 1993	Moderate	HC = 7; AD = 8. Age: HC = 70; AD = 72; MMSE: AD = 23.9 (17- 29)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	Raw Volumes	HC > AD	HC = AD (p=0,06)	A < H		
Krasuski et al. 1998	Mild	HC = 21; AD = 13. Age: HC = 69.3 (6.8); AD = 71.2 (8.3); MMSE: HC = 29.7 (0.2; 28-30); AD = 23.7 (2.7; 20-28)	Manual. MRI: 1.5T et 0.5T - slice thickness: 5 mm	ICV- Normalized volumes; Age as covariate	HC > AD (19% loss)	HC > AD (33% loss)			
Laasko Partanen et al. 1995	Mild	HC = 34; AD = 54. Age: HC = 72 (4); AD = 70 (8); MMSE: HC = 28.4 (1.3); AD = 21.7 (3.7)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	ICV- Normalized volumes		HC > AD (21% loss)		AD; A: no correlation with MMSE	

Table continues

Table continued

Authors (Year)	Disease Severity	Populations characteristics	Segmentation characteristics	Volume data	Hippocampal Volume	Amygdalar Volume	Hippocampal vs. Amygdalar Atrophy	Correlations analysis of volumes with cognitive score	Regressions analysis of volumes with cognitive score
Lassko Soininen et al. 1995	Mild	HC = 16; AD = 32. Age: HC = 70 (5); MA = 69 (8); MMSE: HC = 28.6 (1.4); AD = 22.8 (3.7)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	ICV- Normalized volumes	HC > AD (38% loss)	HC = AD (16% loss)		AD; A: no correlation (MMSE, verbal memory). H: correlation (MMSE, verbal memory)	
Liu et al. 2011	MCI; Mild	HC = 94; MCI = 100; AD = 118. Age: HC = 74 (5); MCI = 73 (6); AD = 75 (6); MMSE: HC = 29 (1); MCI = 27 (2); AD = 21 (5)	Automatic. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.3 mm	ICV- Normalized volumes	HC > MCI > AD	HC > MCI > AD			
Maunoury et al. 1996	Mild and Moderate	HC = 15; AD = 12. Age: HC = 77 (10.6); AD = 78.4 (10); MMSE: AD = 20.8 (3.7)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	ICV- Normalized volumes for midsagittal intracranial area		HC > AD			
Mauri et al. 1998	Moderate	HC = 22; AD = 31; Age: HC = 67.7 (7.9); AD = 68 (6.8); MMSE: HC: 28.8 (1.1, 25-30); AD: 17.2 (3.2, 14-23)	Manual. MRI: 0.5T - slice thickness: 5 mm	Normalized Volumes (percentage of total brain volume)		HC > AD			AD; Age and A volume as covariate: A: no correlation (MMSE, cognitive battery)
Mizuno et al. 2000	Mild and Moderate	HC = 27; AD = 46; Age: HC = 71.1 (7.3); AD = 68.2 (7.9); MMSE: HC = 27.7 (2); 3 groups: AD 1 (CDR 0.5) MMSE = 23.2 (3.7); AD 2 (CDR 1) MMSE = 20.2 (2.7); AD 3 (CDR 2-3) MMSE = 12.2 (3.4)	Semi- Automatic. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	ICV- Normalized volumes; Age, Sex and Education as covariate	HC = AD (CDR 0,5); HC > AD (CDR 1; Posterior Hippocampus); HC > AD (CDR 1; Anterior Hippocampus) HC > AD (CDR 2-3)	HC > AD (CDR 0,5); HC > AD (CDR 1); HC > AD (CDR 2-3)		Volumes as covariate: AD (CDR 0, 5) + HC; A: correlations (verbal, visual and Wechsler memory scores). AD (CDR 1) + HC; A and H correlations (verbal, visual and Wechsler memory scores)	

Table continues

Table continued

Authors (Year)	Disease Severity	Populations characteristics	Segmentation characteristics	Volume data	Hippocampal Volume	Amygdalar Volume	Hippocampal vs. Amygdalar Atrophy	Correlations analysis of volumes with cognitive score	Regressions analysis of volumes with cognitive score
Mori et al. 1997	Moderate	HC = 12; AD = 46. Age: HC = 66.2 (4.9); AD = 70.3 (7.1); MMSE: HC = 28 (1); AD = 19.6 (3.5; 12-26)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	Normalized Volumes	HC > AD (15% loss)	HC > AD (18,5% loss)		AD; H (right) and A: correlation (Wechsler visuo-spatial memory). A: correlation (Wechsler verbal memory)	AD; <i>Volumes, Age, Sex, and Education as covariates</i> : A: correlation (Wechsler visuo-spatial and verbal memory subset). H: no correlations
Mori et al. 1999	Moderate	HC = 27; AD = 36. Age: HC = 72 (4.2); AD = 73 (8.9); MMSE: HC = 28; AD = 17.1 (5.2; 2-27)	Semi-Automatic. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	ICV- Normalized volumes	HC > AD (24% loss)	HC > AD (21% loss)			
Petersen et al. 2000	Mild and Moderate	HC = 126; AD 1 = 36 AD 2 = 43; AD 3 = 15. Age: HC = 71.1 (7.3); AD 1 = 72.9; AD 2 = 73.5; AD 3 = 75.9. MMSE: HC = 28.6; AD 1 (CDR 0.5) = 21.7; AD 2 (CDR 1) = 18.9; AD 3 (CDR 2) = 16	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.6 mm	ICV- Normalized volumes then W scores (normal deviates: percentiles relative to HC adjusted for age, gender, education, and duration of disease)					AD + HC; <i>W Scores Volumes, age, sex and education, Diagnosis as covariates</i> . H: correlation dementia scores Boston Naming Test, Wechsler, Memory, Verbal auditory learning. A: No correlations. AD; H: correlation Wechsler, Verbal auditory learning, Memory; A: No correlations

Table continues

Table continued

Authors (Year)	Disease Severity	Populations characteristics	Segmentation characteristics	Volume data	Hippocampal Volume	Amygdalar Volume	Hippocampal vs. Amygdalar Atrophy	Correlations analysis of volumes with cognitive score	Regressions analysis of volumes with cognitive score
Poulin et al. 2011	Mild	HC 1 = 87; AD 1 = 90. HC 2 = 193; AD 2 = 174. Age: HC 1 = 77.7 (7.9); AD 1 = 77.2 (6.7); HC 2 = 75.6 (5.1); AD 2 = 75.5 (7.3); MMSE: HC 1 = 28.9 (1.2); AD 1 = 24.6 (3.9); HC 2 = 29.1 (1); AD 2 = 23.3 (2)	Automatic. MRI: 1.5T - slice thickness: 1 mm	Normalized Volumes	HC > AD (18,3% loss for AD 1; 19,1% loss for AD 2)	HC > AD (19,3% loss for AD 1; 18,5% loss for AD 2)	A = H	AD; H and A: correlation with MMSE and CDR	AD 2; <i>Volumes, Age, Sex, Education as covariates</i> : H correlation MMSE et CDR. A: no correlations
Prestia et al. 2011	Mild	HC = 19; AD = 20. Age: HC = 72.5 (7.8); AD = 72.7 (9.1); MMSE: HC = 29.1 (1); AD = 22 (4.3; 13-28)	Manual. MRI: 1T - slice thickness: 1.3 mm	Raw Volumes (spatial normalization on original images)	HC > AD (26-28% loss in right and left respectively)	HC > AD (19-24% loss in right and left respectively)	Right: A < H Left: A = H	AD; H: no correlation (Language, Visuo-spatial, Executive functions MMSE). A: correlation Memory	AD + HC; <i>Volumes and MMSE Diagnosis as covariate</i> : H and A no correlations
Roh et al. 2011	Mild and Moderate and Moderately severe	HC = 57; Mild = 66; Moderate = 79; Moderately severe = 34. Age: HC = 66.1 (8.3); Mild AD = 75.2 (7); Moderate AD = 73.4 (8.6); Moderately severe AD = 71.3 (9.6). MMSE: HC = 29 (28-30); Mild AD = 23 (20-25); Moderate AD = 19 (16-22); Moderately severe AD = 12.5 (11-18)	Automatic. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	Raw Volumes - <i>Sex, education and ICV as covariate</i>	HC > Very Mild > Mild > Moderate	HC > Very Mild = Mild = Moderate		AD + HC; H and A: correlation (Attention, Language, visuo-spatial, Memory, Executive functions, Dementia scores)	AD + HC; <i>Volumes, Age, Sex, Education and ICV as covariate</i> : H correlation (Memory, visuo-spatial and executive functions Dementia scores). A: no correlations
Schultz et al. 2009	Mild	HC = 20; AD = 20. Age: HC = 66 (6.7); AD = 70 (8.6); MMSE: HC = 27.6 (2.06); AD = 23.3 (2.56; 20-29)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 2 mm	ICV- Normalized volumes	HC > AD (30% loss)	HC > AD (29,5% loss)	A = H	AD; H and A: correlation Memory	

Table continues

Table continued

Authors (Year)	Disease Severity	Populations characteristics	Segmentation characteristics	Volume data	Hippocampal Volume	Amygdalar Volume	Hippocampal vs. Amygdalar Atrophy	Correlations analysis of volumes with cognitive score	Regressions analysis of volumes with cognitive score
Smith et al. 1999	Moderate	HC = 20; AD = 20; MMSE: MA = 18.8 (5.7; <26)	Manual. MRI: 1.5T - slice thickness: 2 mm	ICV- Normalized volumes	HC > AD (20% loss)	HC > AD (33% loss)			AD; <i>Volumes, Age as covariate</i> : H no correlation; A (Right) correlation (ADAS non cognitive score); AD; <i>Cognitive Scores, Age as covariates</i> : H correlation (ADAS non cognitive score); A correlation (ADAS non cognitive score, MMSE)
Whitwell et al. 2005	Moderate	HC= 17; AD = 20. Age: HC = 63.6 (10.5); AD = 63.8 (9.1); MMSE: HC = 28.9 (1.3); AD = 20.3 (5.1)	Semi-Automatic. MRI: 1.5T - slice thickness: 1.5 mm	ICV- Normalized volumes		HC > AD (20,5% loss)			

*Note:* Disease severity was coded as followed: Mean MMSE between 21 and 26: Mild. Mean MMSE between 16 and 20: Moderate. Mean MMSE between 10 and 15: Moderately severe. Mean MMSE between 3 and 9: Severe. AD = HC means that volumes between both groups are equivalent. HC > AD means that volumes of HC are higher than AD patients. H: Hippocampal volume. A: Amygdalar volume. HC: Healthy controls individuals. AD: Alzheimer's disease patients.

Table 2

Healthy control and AD patient group characteristics.

	HC (n=82)	AD (n=48)
Age (years – mean $\pm$ SD)	76.2 $\pm$ 5.1	75.3 $\pm$ 5.7
Sex (F:M)	47 : 35	33 : 15
Education (years – mean $\pm$ SD)	15.6 $\pm$ 3.2	8.1 $\pm$ 4.7
MMSE (score – mean $\pm$ SD)	29.1 $\pm$ 0.9	22.6 $\pm$ 3.9
ICV (liter – mean $\pm$ SD)	1.36 $\pm$ 1.2	1.35 $\pm$ 1.19

*Note.* F = Female, M = Male, MMSE = Mini Mental State Examination, ICV = total intra cranial volume, n = Number of subjects, SD = Standard deviation, HC = healthy controls, AD = Alzheimer's disease.



Table 3

Bivariate correlational analysis of the associations between predictor variables (demographical data and normalized volumes of the hippocampus and amygdala) and neuropsychological tests in patients with mild to moderate Alzheimer's disease.

Variables	1 – Age	2 - Sex	3 - Education	4 – Normalized hippocampus volume	5 – Normalized amygdala volume
	Pearson's <i>r</i>				
1 – Age	–	-0.14	0.30*	-0.37**	-0.25
2 - Sexe	-0.14	–	-0.24	0.21	0.22
3 - Education	0.30*	-0.24	–	-0.18	0.03
4 - Normalized hippocampus volume	-0.37**	0.21	-0.18	–	0.69**
5 - Normalized amygdala volume	-0.25	0.22	0.03	0.69**	–
MMSE	-0.04	-0.28*	0.49**	-0.01	-0.08
<i>Memory</i>					
WAIS : Digit span forward	0.16	-0.21	0.20	-0.22	-0.21
WAIS : Digit span backward	0.10	-0.3	0.29	-0.27	-0.22
RL-RI 16: Immediate recall	0.22	-0.25	-0.18	0.08	0.12
RL-RI 16: Free recall	0.08	-0.03	-0.22	0.22	0.36*
RL-RI 16: Total recall	0.03	0.10	-0.32	0.30	0.39*

(Table continues)

Table 3 (continued)

Variables	1 – Age	2 - Sex	3 - Education	4 – Normalized hippocampus volume	5 – Normalized amygdala volume
	Pearson's <i>r</i>				
RL-RI 16: Delayed free recall	0.02	0.01	-0.26	0.28	0.44**
RL-RI 16: Delayed total recall	0.10	-0.01	-0.34*	0.29	0.35*
BEM 144: Immediate recall	-0.18	-0.30	0.01	0.27	0.24
BEM 144: Delayed recall	-0.15	-0.32	0.00	0.28	0.33*
Doors and People Tests (set A+ B)	-0.31	-0.08	-0.12	0.25	0.09
<i>Language abilities</i>					
Naming of famous faces	0.04	-0.02	0.02	0.50*	0.38
Bachy-Langedock test	0.14	-0.04	0.15	-0.08	-0.03
Irregular words writing	0.14	0.03	0.32	0.41*	-0.23
<i>Executive functions</i>					
VF: Literal	0.06	0.18	0.39*	-0.10	0.09
VF: Category	-0.20	-0.09	0.11	0.20	0.20
TMT: A	0.01	0.07	-0.18	0.17	0.26
TMT: B	0.37*	0.03	-0.15	0.06	0.03

*Note:* MMSE = Mini Mental State Examination, RL-RI 16 = Rappel libre – Rappel Indiqué of the Gröber & Buschke test, BEM 144 = Batterie d'Efficiency Mnésique (Memory Performance Battery), VF = Verbal Fluency, TMT = Trail Making Test. Positive correlation for the sex variable means that female have higher score than male. Negative correlation for the sex variable means that male have higher score than female. Significant correlation are denoted with asterisks: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Table 4

Multiple linear analyses of the associations between volumes of the hippocampus and amygdala and neuropsychological tests in patients with mild to moderate Alzheimer's disease.

Neuropsychological variable	Hippocampus							Amygdala			
	Mean	SD	Range	$\beta^*$	t	df	p	$\beta^*$	t	df	p
MMSE	22.6	3.9	(15-29)	0.06	0.29	42	0.77	-0.16	-0.88	42	0.38
<i>Memory</i>											
WAIS : Digit span forward	5.3	0.9	(3-7)	-0.08	-0.32	29	0.75	-0.09	-0.39	29	0.69
WAIS : Digit span backward <sup>4</sup>	4.1	0.7	(3-5)	0.03	0.13	22	0.89	-0.07	-0.34	22	0.73
RL-RI 16: Immediate recall <sup>2</sup>	13.4	2.2	(8-16)	-0.32	-1.2	26	0.24	0.58	2.29	26	0.03*
RL-RI 16: Free recall <sup>1,2</sup>	11.4	6.9	(0-27)	-0.28	-1.28	25	0.21	0.83	3.84	25	<0,01**
RL-RI 16: Total recall	31.1	11	(3-48)	-0.09	-0.39	29	0.69	0.63	2.92	29	<0,01**
RL-RI 16: Delayed free recall <sup>1</sup>	3.6	3.6	(0-12)	-0.28	-1.39	29	0.17	0.86	4.27	29	<0,01**
RL-RI 16: Delayed total recall	10.1	4	(1-16)	-0.03	-0.17	29	0.86	0.59	2.82	29	<0,01**
BEM 144: Immediate recall <sup>3</sup>	5.2	2.1	(1.5-11)	0.1	0.46	29	0.65	0.08	0.36	29	0.71
BEM 144: Delayed recall <sup>1,3</sup>	4.4	2.7	(0-10.5)	0.12	0.55	29	0.58	0.24	1.07	29	0.28
Doors and People Tests (set A+ B) <sup>3</sup>	12	5.3	(1-22)	-0.02	-0.07	23	0.93	-0.03	-0.16	23	0.87

(Table continues)

Table 4 (continued)

Neuropsychological variable	Hippocampus							Amygdala			
	Mean	SD	Range	$\beta^*$	t	df	p	$\beta^*$	t	df	p
<i>Language abilities</i>											
Naming of famous faces	55.9	23	(12-93)	0.49	1.64	17	0.11	0.18	0.57	17	0.57
Bachy-Langedock test <sup>1, 5</sup>	34.1	1.6	(30-36)	-0.26	-0.99	23	0.33	0.74	2.82	23	0.01*
Irregular words writing <sup>1, 5</sup>	9.4	0.7	(8-10)	0.08	0.29	21	0.77	-0.44	-1.38	21	0.18
<i>Executive functions</i>											
VF: Literal	17	6.4	(5-28)	-0.16	-0.71	30	0.48	0.14	0.6	30	0.55
VF: Category <sup>3</sup>	16.8	5.9	(4-27)	0.05	0.19	29	0.85	0.08	0.33	29	0.74
TMT: A <sup>1</sup>	81.4	58.2	(26-310)	-0.11	-0.47	30	0.63	0.36	1.49	30	0.14
TMT: B <sup>1</sup>	202.8	120.4	(62-538)	0.05	0.21	26	0.83	0.31	1.35	26	0.18

*Note.* Cognitive tests were entered as dependent variables; hippocampal volumes, amygdalar volumes, age, sex and education were entered as independent variables. MMSE = Mini Mental State Examination, RL-RI 16 = Rappel libre – Rappel Indicé of the Gröber & Buschke test, BEM 144 = Batterie d'Efficiency Mnésique (Memory Performance Battery), VF = Verbal Fluency, TMT = Trail Making Test, SD = Standard Deviation, df = degrees of freedom. The reported mean, standard deviation and range were calculated after correcting for outliers (Stevens, 1984<sup>a</sup>). <sup>1</sup> The original data were transformed to the logarithmic function. <sup>2</sup> Two outliers on the Cook criterion were excluded. <sup>3</sup> One outlier on the Cook criterion was excluded. <sup>4</sup> Two outliers were excluded: one on the Cook criterion, one on studentized residuals (SDR) criterion. <sup>5</sup> Three outliers were excluded on the SDR criterion. Significant associations are denoted with asterisks: \*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$

<sup>a</sup> Stevens, J. P. (1984). Outliers and influential data points in regression analysis. *Psychological Bulletin*, 95 (2), 334-344.



## 2. 5. SYNTHÈSE DE L'ÉTUDE 1

Dans cette étude nous avons mis en évidence une atrophie de l'amygdale, à l'aide d'une méthode de segmentation rigoureuse, dans les phases précoces du processus de neurodégénérescence. La réduction de volume rapportée était similaire à celle rapportée dans l'hippocampe. De plus, nous avons démontré que le volume amygdalien prédisait les scores de mémoire indépendamment de l'atrophie hippocampique, appuyant la valeur diagnostique que posséderait cette région. Au niveau clinique, et plus particulièrement dans les phases précoces, ce résultat est un argument supplémentaire en faveur d'une atteinte cérébrale non limitée à une structure isolée. L'association avec les troubles mnésiques appuie d'autant plus cette valeur diagnostique, et suggère une atteinte d'un réseau fonctionnel complexe, encore une fois, peut-être non limitée aux systèmes mnésiques purs. L'atteinte précoce des structures amygdaliennes, dont le rôle central dans le traitement des émotions a été reconnu, nous conduit dans la prochaine partie à rechercher les répercussions de ces atteintes sur la genèse des troubles émotionnels chez les patients atteints de la MA.



## CHAPITRE III. RÉPERCUSSIONS COMPORTEMENTALES DE L'ATTEINTE AMYGDALIENNE DANS LA MA

---

L'objectif de ce chapitre est d'identifier les indices comportementaux sensibles à l'atrophie amygdalienne dans la MA. Nous verrons la place centrale de cette structure dans les différents modèles actuels des émotions. Nous appuyant sur les prédictions communes à ces différents modèles, nous évaluerons les performances émotionnelles des patients MA au travers de divers paradigmes expérimentaux pour lesquels une réussite de la tâche repose sur l'intégrité fonctionnelle de l'amygdale.

### PRÉAMBULE

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'amygdale est affectée précocement dans la MA. L'amygdale est une structure centrale du système limbique. Si les structures composant ce système varient en fonction des études (Kotter et Stephan, 1997), ce système fut, dès sa définition par Paul Broca (1878) puis ses redéfinitions successives par James Papez (1937) et Paul D. MacLean (1952), associé aux émotions. Depuis cette période, le rôle central de l'amygdale dans les émotions n'a jamais été véritablement remis en question. Toutefois, comme nous le détaillerons plus bas, le rôle et la fonction qu'on lui attribue varie fortement en fonction du modèle théorique des émotions dans lequel on se situe.

Dans ce chapitre, nous examinerons dans un premier temps plus précisément les différentes approches associées à l'étude des processus émotionnels afin d'en extraire une prédiction quant aux rôles des noyaux amygdaliens. Nous chercherons ensuite à clarifier les répercussions des atteintes de l'amygdale sur l'éventuelle genèse de troubles émotionnels dans la MA.

### 1. RÔLE DE L'AMYGDALE DANS LES ÉMOTIONS

#### 1. 1. MODÈLES ÉMOTIONNELS

Les débats concernant les différentes approches théoriques des émotions demeurent très actifs (Hamann, 2012a, , 2012b; Lench et al., 2013; Lench et al., 2011; Lindquist et al., 2011; Lindquist et al., 2013; Scherer, 2012). Les différents modèles s'accordent sur un nombre minimal de points. L'existence de trois composantes majeures (psychophysiologique, comportementale et subjective) définissant l'état émotionnel fait parti de ces points de convergences. Les chercheurs et psychologues s'accordent également pour faire la distinction



entre émotion et autres phénomènes affectifs, tels que l'affect, l'humeur ou encore le sentiment. Ces phénomènes affectifs différeraient de l'émotion, essentiellement par (1) leur plus longue durée, (2) l'absence de modifications physiologiques associées et (3) le fait qu'ils ne soient pas nécessairement déclenchés par un événement spécifique. L'émotion se distinguerait donc des autres expressions de l'affect par le fait qu'elle correspondrait à une réponse phasique (*i.e.*, transitoire et déclenchée par une stimulation identifiable) accompagnée de modifications neurovégétatives.

En dehors de ces éléments communs de définition, les recherches expérimentales sur les émotions se caractérisent par la richesse des débats théoriques gravitant autour de trois conceptions contemporaines et distinctes de l'émotion.

#### 1. 1. 1. THÉORIE DES ÉVALUATIONS : LE MODÈLE DES « PROCESSUS-COMPOSANTS »

Scherer (1984) a proposé le modèle des « processus composants » qui considère que les émotions sont construites à partir d'un petit nombre de composantes, correspondant ici à cinq. Scherer suggère que l'émotion se décompose en une série continue d'évaluations cognitives, elle-même constituant une des composantes. Les quatre autres étant la réponse physiologique, la tendance à l'action, l'expression motrice et le sentiment subjectif. L'ensemble de ces sous-systèmes (cognition, physiologie, motivation, expression motrice et sentiment) sont inter-reliés (Figure 13) de manière dynamique et récursive (Sander et al., 2005; Sander et Scherer, 2009; Scherer, 1984, 2000). Chaque situations ou événements sont donc constamment évalués et réévalués selon une séquence bien définie (en anglais ce modèle est appelé « *appraisal* » et « *reappraisal* »).

Quatre critères d'évaluation du stimulus (pertinence – implication – potentiel de maîtrise – signification normative) sont proposés afin qu'un individu prépare une réaction appropriée à un événement (Scherer, 1984) :

1. L'évaluation de pertinence : à quel point cet événement est-il pertinent pour l'individu ?
2. L'évaluation des implications : quelles sont les implications ou les conséquences de cet événement, et à quel point pourra t'il affecter le bien-être et les buts de l'individu ?
3. L'évaluation du potentiel de maîtrise : à quel point l'individu pourra s'adapter à l'évènement ?
4. L'évaluation de la signification normative : quelle est la signification de cet événement en ce qui concerne les standards internes de l'individu et les valeurs de normes sociales.

Le modèle de « processus composants » postule que ces critères d'évaluation se produisent selon une séquence invariante où la détection de pertinence apparaîtrait en premier plan. Cette première étape permettrait à l'organisme de juger de manière très rapide si l'évènement

requiert ou non le déploiement de l'attention. Elle reposerait également sur différents critères, tels que le critère de nouveauté (cas d'un stimulus soudain méritant l'allocation attentionnelle), critère d'agrément intrinsèque (congruence avec les buts ou besoins de l'organisme) et critère de pertinence avec les buts et besoins (définition de l'ordre de priorité des buts et besoins pour l'individu). C'est lors de cette étape que l'amygdale jouerait un rôle important, comme nous le verrons par la suite.

#### 1. 1. 2. APPROCHE DISCRÈTE VS. DIMENSIONNELLE

Les défenseurs de ces deux approches conceptualisent différemment l'émotion ainsi que les processus qui la sous-tendraient. Ces deux théories se distinguent en particulier sur la façon dont elles différencient les émotions.

La théorie discrète des émotions est centrée sur l'étiquette émotionnelle : le label (Figure 13). Ce label, serait discret, universel et adaptatif. Les émotions seraient universelles puisqu'elles semblent exprimées et reconnues sur le visage d'autrui, quelle que soit la culture considérée (Ekman et al., 1982). Les émotions sont décomposées en un petit ensemble d'émotions basiques, primaires ou fondamentales, qui seraient innées, non réductibles et communes à toute l'espèce humaine. Cette théorie repose donc sur l'idée selon laquelle il existerait un déterminisme génétique quant à l'expression et la reconnaissance des émotions. A partir de l'examen des expressions faciales, Ekman, Friesen & Ellsworth ont identifié six émotions primaires : la colère, le dégoût, la peur, la joie, la tristesse et la surprise.

Dans la théorie dimensionnelle, l'intérêt est focalisé sur l'expérience subjective. Dans ce contexte, il ne s'agit pas d'étiquette émotionnelle, puisqu'à l'inverse, le ressenti est caractérisé par des dimensions comprenant des valeurs continues. Le modèle dimensionnel repose sur l'hypothèse selon laquelle les émotions émergeraient à la suite d'interactions entre entités distinctes, et, qu'un nombre réduit d'entités suffirait pour faire émerger l'émotion. Ce modèle est centré sur le fait que l'émotion se « construit », excluant des formes de déterminisme génétique. Les dimensions les plus classiquement utilisées pour évaluer subjectivement l'émotion sont celles de la valence et de l'activation. Ainsi, le sujet peut placer un « curseur » selon la valence (déplaisant/plaisant, négatif/positive) et l'intensité (activation ou arousal : calme/excité) pour exprimer son ressenti émotionnel (Lang, 1980). La troisième dimension, moins utilisée que les deux premières, est la dominance, elle est également référée comme le « contrôle » également appelé la « tendance à l'action » face à la situation. Un modèle dérivant de cette théorie dimensionnelle, est l'approche constructiviste. Cette approche repose elle aussi sur l'hypothèse que l'émotion se construirait à partir d'entités restreintes. Ces entités interagiraient ensemble pour faire émerger la signification émotionnelle d'un stimulus, le tout sous l'influence de facteurs sociaux et environnementaux (Lindquist et al., 2011). La méta-analyse de Lindquist et

collaborateurs (2012) soutient une de ces théories constructivistes, le modèle d'acte conceptuel (en anglais : *conceptual act model*), que les auteurs opposent fortement à la théorie discrète des émotions. Selon Lindquist et collaborateurs (2012), l'émotion émanerait d'une combinaison de trois éléments : 1) le noyau affectif (en anglais : *core affect* ; *i.e.*, représentation mentale des changements corporels qui peuvent être expérimentés selon des dimensions de valence et d'activation émotionnelle – une fusion en quelque sorte des deux précédentes dimensions), 2) un processus de conceptualisation (*i.e.*, processus de catégorisation qui permet de déterminer la signification émotionnelle du noyau affectif) et tout ceci en fonction de 3) la situation environnementale (Figure 13).

### 1. 1. 3. BILAN COMPARATIF ENTRE LES DIFFÉRENTS MODÈLES ÉMOTIONNELS

Comme nous l'avons vu, il n'existe pas de modèle clair et univoque du concept auquel renvoie l'émotion, les trois citées ci-dessus sont les théories les plus contemporaines. Il semblerait que les discordances théoriques reposent sur l'existence - ou non - de spécificité (*i.e.*, unique pattern pour une émotion), de sélectivité (*i.e.*, même pattern retrouvé dans plusieurs émotions différentes) ou encore de multi-variété (*i.e.*, pas de pattern discernable) dans les processus sous-tendant les événements émotionnels. Même si les processus sous-jacents ou la séquence de processus aboutissant à l'émotion sont suggérés comme étant différents selon les approches, il pourrait exister une finalité commune dans les différents modèles proposés. À l'appui de cela, une approche hybride des modèles dimensionnels et discrets a été proposée. Selon celle-ci, une émotion peut prendre la forme d'un état homogène, mais à l'intérieur d'un continuum (Adolphs 2002 ; Hamann, 2012). De la même façon, les trois théories semblent s'accorder sur une influence cognitive dans les processus émotionnels. L'ensemble des modèles théoriques souligne enfin la pertinence des informations émotionnelles dans l'environnement, et leur influence sur la cognition, en particulier sur l'attention ou encore la mémoire. Le caractère adaptatif par le traitement des stimuli émotionnels pertinents d'un point de vue biologique semble également faire l'unanimité.

Il est important de souligner que les divergences entre ces modèles ont également amené à des prédictions distinctes quant aux corrélats cérébraux des différents éléments constitutifs des émotions. L'essor de ces neurosciences affectives est tel que celles-ci constituent un des terrains privilégiés des confrontations actuelles entre théories des émotions, comme en témoigne notamment la richesse des réponses à la récente méta-analyse de Lindquist et collaborateurs (2012). Dans ce cadre, nous verrons que les fonctions émotionnelles de l'amygdale font l'objet d'une attention toute particulière.

## APPROCHE DISCRETE

Universalité des émotions  
Notion de **déterminisme génétique**: l'émotion provient de configurations de réponses générées par des situations archétypes

## APPROCHE APPRAISAL

Evaluations cognitives (appraisal)  
Notion d'**évaluations cognitives** d'un événement en fonction de critères impliqués dans la survie et le bien être de l'individu.

## APPROCHE DIMENSIONNELLE

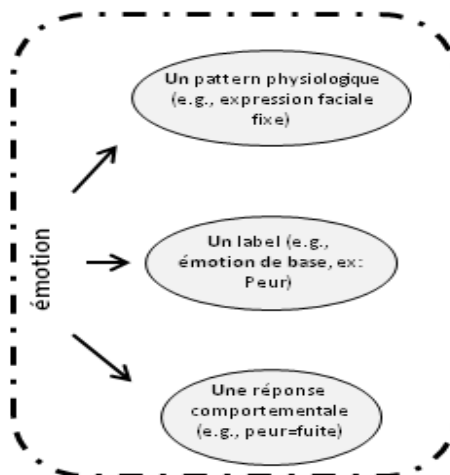
Emergence de l'émotion  
Notion de **constructivisme psychologique**: l'émotion émerge d'une construction, elle-même représentée à partir d'un petit nombre d'entités distinctes

*non incompatibilité avec l'une ou l'autre des approches*

### AXE SUR LA STABILITE DU LABEL

#### SORTIE: LABEL DISCRET

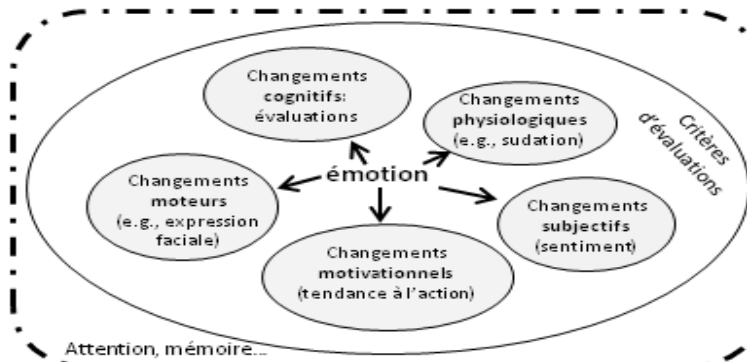
Peur, Joie, Tristesse, Colère, Surprise, Dégoût...



### AXE SUR LES SERIES D'EVALUATIONS COGNITIVES

#### SORTIE: MULTIPLES COMPOSANTS

Sentiment subjectif (e.g., un niveau d'agréabilité, d'activation), une émotion discrète, une réponse physiologique, une expression motrice...



### AXE SUR L'EXPERIENCE SUBJECTIVE

#### SORTIE: ECHELLES SUBJECTIVES CONTINUES

Niveau d'agréabilité (d'agréable à désagréable) Niveau d'activation (d'intense à pas intense), Niveau de contrôle

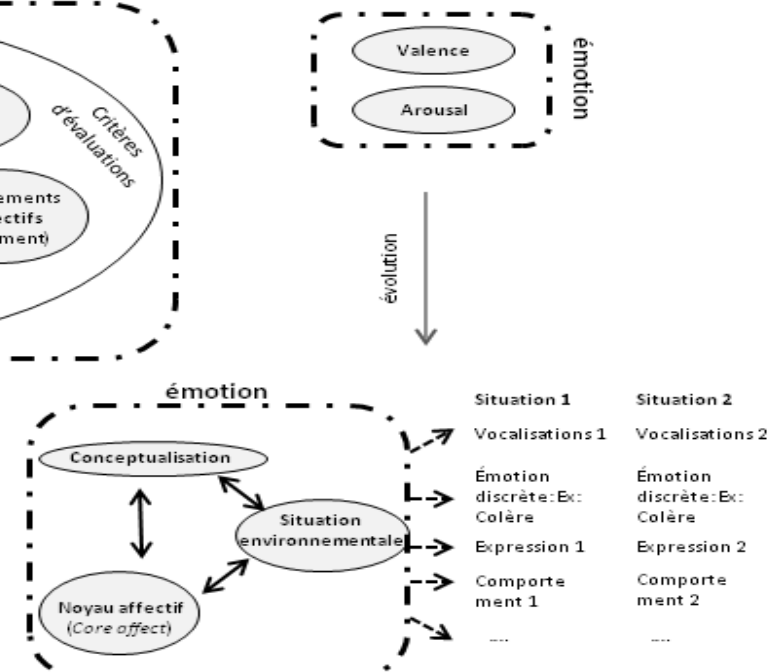


Figure 13 : Représentation schématique des trois grands modèles théoriques des émotions

## 1. 2. SUBSTRATS CÉRÉBRAUX DE L'ÉMOTION

Les patterns d'activations cérébrales attendus dépendent de l'approche théorique considérée. Dans le cas d'une approche discrète, une émotion serait représentée par une aire cérébrale (Figure 14), ou un réseau cérébral invariant (Hamann, 2012a) alors que selon l'approche dimensionnelle, ce réseau dépendrait de la dimension explorée. En particulier, il est attendu une interaction entre plusieurs réseaux cérébraux dans le cas de l'approche constructiviste. Enfin, selon les modèles évaluatifs (*appraisal*), le pattern d'activations devrait varier en fonction des processus évaluatifs mis en jeu.

En faveur de l'approche discrète, plusieurs méta-analyses ont recensé les patterns d'activations observés lors des tâches d'expression, perception, interprétation, et expérience émotionnelles (Murphy et al., 2003; Vytal et Hamann, 2011), ou toutes « tâches émotionnelles comportant ou non un aspect cognitif » (Phan et al., 2002). Ces méta-analyses ont conclu, à l'aide de comparaisons de cartes d'activation entre chaque paire d'émotions (Vytal et Hamann, 2011), à des patterns d'activations significativement différents selon l'émotion de peur, dégoût, colère, tristesse ou joie. Les émotions de peur ont été très souvent associées à l'amygdale (Murphy et al., 2003; Phan et al., 2002; Vytal et Hamann, 2011); celles de dégoût à l'insula, celles de colère au cortex orbitofrontal (Murphy et al., 2003), celles de joie aux ganglions de la base, et enfin celles de tristesse au gyrus cingulaire subcallosal (Phan et al., 2002).

Toutefois, une partie de ces mêmes méta-analyses permettent également de soutenir la possibilité d'une organisation dimensionnelle des émotions. Elles confirment des études plus spécifiques démontrant que la dimension de valence serait associée au cortex orbitofrontal (Goodkind et al., 2011; Wager et al., 2003), et celle d'activation à l'amygdale (Anderson et Sobel, 2003; Hamann et al., 2002b). A l'encontre d'un réseau amygdalien de l'activation, des études ont toutefois montré que des stimuli de colère et de peur, tout deux intenses selon la dimension d'activation, pouvaient donné lieu à des activités différentes mesurées dans l'amygdale (Whalen et al., 2001). De plus, des stimuli faiblement activateurs, évoquant la tristesse, ont pu être associés à une activité amygdalienne significative (Levesque et al., 2003). Enfin, des activations amygdaliennes ont également été observées pour des stimuli variant selon la valence. Il existe toutefois une discordance quant à cette dimension, puisqu'une méta-analyse a rapporté une activité amygdalienne essentiellement pour des stimuli à valence négative (Wager et al., 2003), alors qu'une autre méta-analyse a montré une activation amygdalienne plus importante pour des stimuli à valence positive (Sergerie et al., 2008). Le modèle constructiviste (dérivant de l'approche dimensionnelle), propose que l'amygdale s'activerait si la situation présente une saillance émotionnelle (Lindquist et al., 2011). Selon l'approche constructiviste, l'émotion, sous forme d'opérations psychologiques, émergerait à la suite d'interaction(s) dynamique(s) de

réseaux cérébraux (Figure 14). Dans ce contexte, l'amygdale, aurait une place particulière dans chaque opération faisant intervenir le noyau du corps affectif qui est représenté par le cortex limbique (en anglais « *core limbic group* »).

En ce qui concerne l'approche des processus composants, très peu d'éléments portent sur les substrats cérébraux sous-jacents au modèle théorique (Grandjean et Scherer, 2008; Sander et al., 2003). Selon cette approche, une structure pourrait être associée à un processus évaluatif. Toutefois, l'ensemble des processus évaluatifs impliqués dans le traitement des émotions pourrait être également sous-tendu par l'activité d'un réseau cérébral, voire plusieurs réseaux cérébraux (Figure 14). Sander et collaborateurs (2003) ont proposé que l'amygdale ait un rôle dans la détection de la pertinence d'un stimulus, processus évaluatif précoce de la séquence décrite dans le modèle théorique. C'est ainsi qu'un stimulus pouvant susciter une activité amygdalienne serait un stimulus pertinent pour l'individu (Sander et al., 2003). Dans ce contexte, une activité amygdalienne pourrait être observée pour des stimuli négatifs tout comme positifs.

Un premier bilan comparatif de la place de l'amygdale au sein des principaux modèles émotionnels rend difficile toute prédiction fine en termes de répercussions comportementales associées à une atteinte de cette structure. Toutefois, si des divergences importantes existent quant aux substrats cérébraux des émotions, des éléments communs peuvent également être retrouvés. Dans le cadre de notre étude, ces éléments de rapprochement doivent être recherchés afin d'identifier les tâches comportementales les plus à même de traduire le dysfonctionnement de la structure amygdalienne dans la MA. Deux pistes de recherche nous ont semblé pertinentes.

Tout d'abord, au regard de ce que nous venons de présenter, l'étude du traitement de l'émotion de peur dans la MA pourrait être une piste particulièrement intéressante dans le but de traduire des dysfonctionnements de la structure amygdalienne. En effet, nous détaillerons plus bas que la peur devrait s'accompagner d'une activité amygdalienne et ce, quelque soit le modèle dans lequel nous nous situons. En effet, une émotion de peur est également activatrice, et très souvent, pertinente et saillante pour l'individu. L'association « peur-amygdale » que nous faisons ici, est utilisée non pas dans le but d'employer un raccourci critiquable (Kringelbach et Berridge, 2009; Sander, 2012), mais illustre pour nous, l'exemple pour lequel on peut conceptualiser une compatibilité entre ces modèles théoriques afin d'arriver à extraire une prédiction dans le cas de la MA. Dans ce cadre, nous rechercherons dans la prochaine partie, les éléments en faveur de cette association « peur-amygdale ».

Ensuite, parallèlement aux études portant sur la fonction affective de l'amygdale, de nombreux travaux se sont focalisés plus spécifiquement sur l'implication de la région

amygdalienne dans les interactions cognition-émotion (Brosch et al., 2013). Cette littérature abondante pourrait être le sujet d'un chapitre en soi. Nous avons choisi de ne pas la détailler ici pour deux raisons principales. D'une part, l'étude de l'amygdale via des tâches examinant l'influence des émotions sur un autre processus complexifie nécessairement les prédictions qui peuvent être faites dans le cas de la pathologie. En effet, ces tâches engageront probablement plus de mécanismes cognitifs que la simple évocation ou reconnaissance d'une émotion. D'autre part, à cette complexification vient s'ajouter les modulations à différents niveaux des processus cognitifs accompagnant une démence neurodégénérative. Ce point fera l'objet d'un développement spécifique dans les parties suivantes de ce chapitre. De manière synthétique, il faut retenir qu'une implication forte de l'amygdale dans les phénomènes de mémoire émotionnelle a été observée à de nombreuses reprises (*e.g.*, LaBar et Cabeza, 2006), en particulier lors de l'encodage mnésique de l'information émotionnelle (Murty et al., 2010). La MA étant principalement caractérisée par des troubles mnésiques, l'effet des émotions sur la mémoire en lien avec l'atteinte amygdalienne dans la MA devra donc être traitée précautionneusement. Par ailleurs, de nombreuses études ont souligné l'existence d'interactions « émotion-attention », fortement sensibles à l'activité amygdalienne (Pessoa et Adolphs, 2010; Pessoa et al., 2002; Vuilleumier, 2009; Vuilleumier et Schwartz, 2001). En particulier, la détection de la pertinence ou saillance émotionnelle d'un stimulus, en lien avec l'activité amygdalienne (Lindquist et al., 2011; Sander et al., 2003), constitue une caractéristique clé des mécanismes à l'origine de l'orientation et de la capture attentionnelle (Brosch et al., 2011). De nouveau, l'atteinte amygdalienne dans la MA soulève la question de la répercussion que cela aura sur les phénomènes de capture attentionnelle.

## APPROCHE DISCRETE

Universalité des émotions  
Notion de **déterminisme génétique**: l'émotion provient de configurations de réponses générées par des situations archétypes

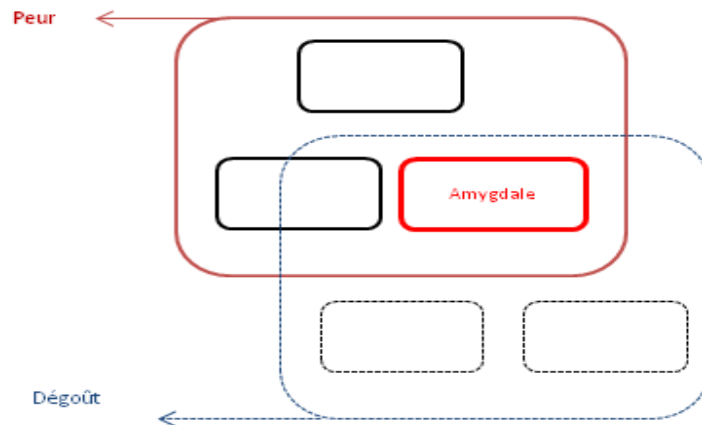


### « ONE-TO-ONE »

**UN Label = UNE région cérébrale**  
*Vytal et Hamman (2010)*

Joie = Cortex cingulaire dorsal – antérieur  
Tristesse = cortex cingulaire subgenuel  
**Peur = Amygdale**  
Colère = Cortex orbitofrontal  
Dégoût = insula

**UN Label = UN réseau cérébral**  
*Hamman (2012)*



## APPROCHE APPRAISAL

Evaluations cognitives (appraisal)  
Notion d'**évaluations cognitives** d'un événement en fonction de critères impliqués dans la survie et le bien être de l'individu.

### « ONE-TO-ONE »

**UN Processus évaluatif = UNE région cérébrale**  
*Sander Grafman et Zalla (2003)*

**Relevance = Amygdale**

### « MANY-TO-ONE ? »

Une émotion =

**DES Processus évaluatifs = UN réseau cérébral**

### « MANY-TO-MANY ? »

Une émotion =

**DES Processus évaluatifs = PLUSIEURS réseaux cérébraux**

## APPROCHE DIMENSIONNELLE

Emergence de l'émotion  
Notion de **constructivisme psychologique**: l'émotion émerge d'une construction, elle-même représentée à partir d'un petit nombre d'entités distinctes

### « ONE-TO-ONE »

**UNE Dimension = UNE région cérébrale**  
*Sergien, Chochol et Armony (2008)*  
*Anderson et al (2003)*

**Arousal = Amygdale**  
**Valence = Cortex orbitofrontal**

### « MANY-TO-MANY »

Une émotion =  
processus mental = **INTERACTION**  
dynamique de réseaux cérébraux  
*Lindquist et al., 2012*

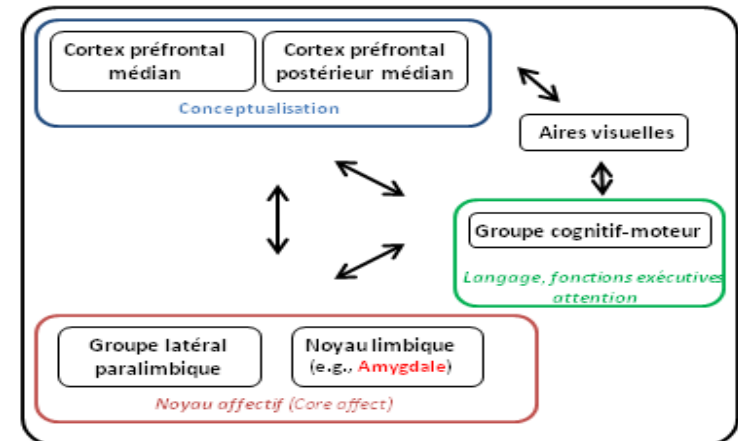


Figure 14: Représentation schématique des trois grands modèles théoriques des émotions en fonction des régions cérébrales impliquées



### 1. 3. AMYGDALÉ : UN MODULE DU TRAITEMENT DE LA PEUR ?

De nombreuses études ont montré une implication amygdalienne dans le traitement de stimuli aversifs et menaçants. Le point de départ d'une série d'études montrant le lien que possède la structure et la fonction amygdalienne dans le traitement de la peur vient des études de conditionnement à la peur effectuées chez le rat dans les années 1980-1990 par Joseph E. LeDoux. Des travaux portés sur le conditionnement à la peur chez l'humain ont également montré une implication de la structure amygdalienne, révélée par une augmentation de son activité mesurée en IRM fonctionnelle (LaBar et al., 1998). De plus, des patients ayant des lésions dans le lobe temporal incluant l'amygdale (LaBar et al., 1995) ont également présenté des déficits de conditionnement à la peur. D'après Öhman et Mineka (2001), parler de module de la peur impliquait que l'activation de ce module ne nécessiterait pas l'attention volontaire ni le traitement conscient du stimulus. Ainsi, d'autres démonstrations de l'implication amygdalienne dans le traitement de la peur ont été apportées, en particulier dans les travaux portant sur le traitement inconscient des expressions faciales émotionnelles (*e.g.*, Whalen et al., 2004). Le rôle de l'amygdale dans le traitement des visages exprimant la peur - non limité à un traitement inconscient - a été également massivement démontré dans les études effectuées sur des patients présentant des lésions dans le lobe temporal incluant l'amygdale (Vuilleumier et al., 2004), des études en neuroimagerie fonctionnelle (Fusar-Poli et al., 2009) et en électrophysiologie (Pourtois et al., 2010).

Des paradigmes de reconnaissance d'expressions faciales émotionnelles effectués chez des patients cérébro-lésés ayant subi une résection amygdalienne ou touchés par le syndrome de Urbach-Wiethe (calcification sélective des amygdales) ont permis d'apporter des arguments supplémentaires quant à la spécificité ou non de cette structure pour l'émotion de peur. Les études reposant sur le conditionnement à la peur se sont exclusivement centrées sur cette émotion, ne répondant donc pas à la question du caractère spécifique ou sélectif que possède la structure amygdalienne envers le traitement de cette émotion. Les études reposant sur des tâches de reconnaissance ou d'identification émotionnelle ont également l'avantage, contrairement aux études sur le conditionnement, d'être plus praticable en examen clinique. Ces études ont été menées principalement par Adolphs et collaborateurs sur une patiente appelée SM, atteinte du syndrome d'Urbach-Wiethe. La patiente SM était incapable de décoder spontanément l'expression de peur sur un visage alors qu'elle pouvait décoder d'autres expressions faciales (Adolphs et al., 2005). De la même façon, SM était incapable de dessiner un visage apeuré. Toutefois, d'autres études ont montré une atteinte, non pas spécifique, mais sélective à la reconnaissance de l'expression de peur chez des patientes présentant également des lésions au niveau des deux amygdales (Anderson et al., 2000; Calder et al., 1996). En effet dans l'étude d'Anderson et collaborateurs, la patiente SP, en plus de présenter un déficit pour

l'émotion peur, présentait un déficit pour l'émotion de tristesse, dégoût et joie. Similairement, dans l'étude de Calder et collaborateurs, les patientes (DR et SE), étaient incapables de dissocier, sur la base de visages présentant deux types d'émotions différentes (en anglais « morphing »), quelle était l'émotion dominante, entre des visages variant de la peur à la tristesse, de la tristesse au dégoût, du dégoût à la colère, et de la colère à la joie. Selon le modèle proposé par Adolphs (2002), la reconnaissance des émotions, en particulier celle de peur, implique plusieurs régions cérébrales dont notamment l'amygdale qui effectueraient des traitements rapides et précoces permettant l'évaluation de la pertinence du stimulus. Ensuite une perception plus détaillée serait permise via l'implication d'influences top-down vers le cortex sensoriel. Enfin une dernière étape générerait des connaissances conceptuelles relatives à l'émotion évoquée par le stimulus.

Un autre élément soulevé dans les études d'Anderson et collaborateurs (2000) et Calder et collaborateurs (1996) est que le déficit pour l'émotion de peur dépend de la tâche. En effet, la capacité à reconnaître ou décoder la peur sur un visage semble dissociée de la capacité à ressentir ou évaluer cette émotion. Les patientes des études d'Anderson et collaborateurs (2000) et Calder et collaborateurs (1996) ont été capable d'évaluer ou juger l'émotion de peur sur la base de stimuli auditifs (*e.g.*, prosodie émotionnelle), sans être toutefois capable de la décoder sur les visages. Ces données comportementales suggèrent qu'il est possible de ressentir la peur sans amygdale, alors qu'en revanche, l'amygdale semble être indispensable à la reconnaissance de l'expression faciale de peur (Adolphs et al., 2005; Anderson et al., 2000; Calder et al., 1996). De la même façon, une étude récente a mis en évidence que trois patientes, présentant également des lésions amygdaliennes rapportaient une expérience subjective de peur et de panique, plus importante que celle des contrôles, après inhalation de dioxyde de carbone qui provoque en temps normal de telles réactions (Feinstein et al., 2013). Ainsi, l'amygdale serait fortement mise en jeu lors du traitement perceptif de stimuli représentant l'émotion de peur mais de manière moindre dans le ressenti subjectif de l'émotion de peur.

En résumé de cette première partie, nous avons montré une absence de consensus sur le concept auquel renvoie l'émotion. L'abondance des modèles émotionnels, dont nous avons présenté uniquement un aperçu, complique l'émission d'une prédiction théorique précise dans le cas de la pathologie. Néanmoins, tous les modèles s'accordent sur l'importance de l'amygdale dans le traitement des émotions. En lien avec la pathologie, deux pistes d'exploration sont apparues plus pertinentes : cibler nos recherches sur l'émotion de peur ainsi que les interactions « émotions-cognitions ».

En particulier, les travaux portant sur quatre patients (Adolphs et al., 2005; Anderson et al., 2000; Calder et al., 1996) offrent un cadre original d'études. Elles montrent en effet, l'implication de l'amygdale dans la reconnaissance des émotions, et ce à l'aide d'études purement comportementales. Il est à noter toutefois, que ces données proviennent d'un nombre limité de patients, dont il est parfois difficile de tirer des conclusions solides (Hamann, 2012a).

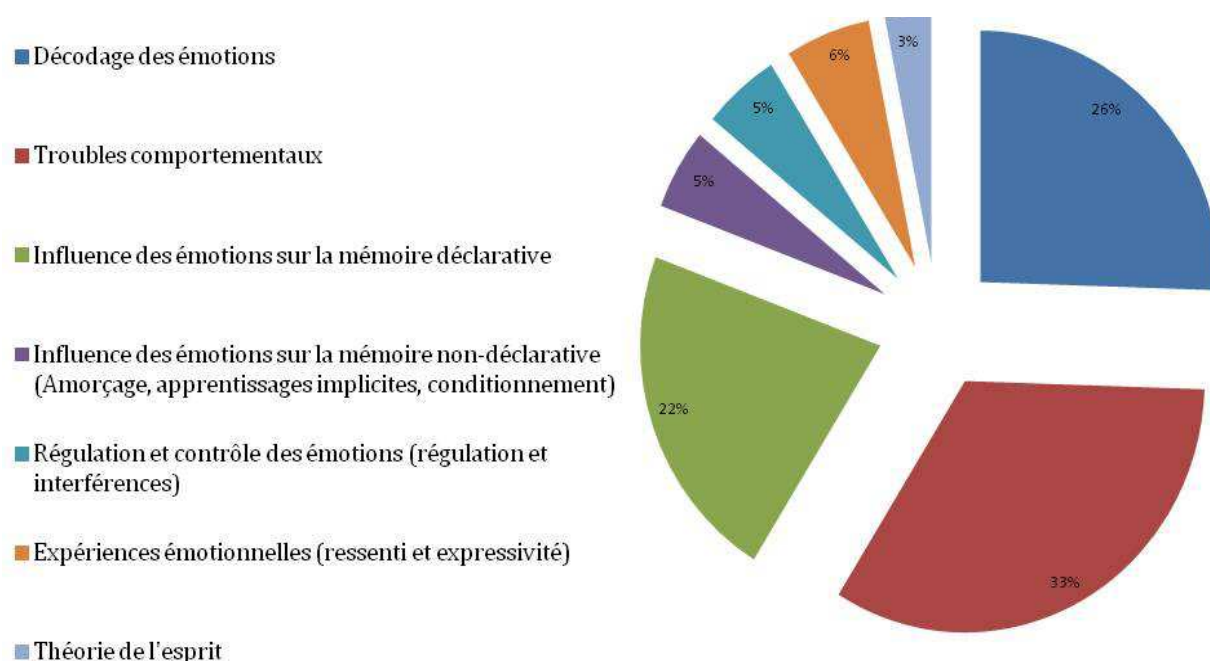
N.B. : Dans la suite du manuscrit, nous utiliserons le terme de : « capacité à décoder les émotions » (cf. Etude 3), qui pour nous se réfère au processus de reconnaissance émotionnelle décrit par Adolphs.

Le profil d'atteintes amygdaliennes observé dans la MA soulève de nombreuses questions quant aux répercussions que cela engendrera sur le traitement des émotions. Il n'est toutefois pas exclu que d'autres atteintes cérébrales aient des répercussions sur le traitement émotionnel des patients, notamment sur la reconnaissance des émotions. De plus, seul le modèle des émotions de base prédit une atteinte spécifique pour la peur lorsque l'amygdale est touchée, les autres modèles proposent une atteinte plus générale des émotions. Notre prédiction est donc qu'*a minima* une atteinte de l'amygdale devrait entraîner des difficultés de reconnaissance des émotions de peur. Il faut toutefois déterminer si cette prédiction est avérée mais également l'enrichir en identifiant 1) si les patients présentent un déficit dans le décodage des émotions contrasté avec un ressenti émotionnel intact, 2) si toutes les tâches de décodage émotionnel sont affectées, 3) si les difficultés portent sur l'ensemble des émotions (atteinte non spécifique ou à l'inverse spécifique pour l'émotion de peur). Dans le chapitre prochain, nous proposons de faire un état de l'art concernant le traitement des émotions dans la MA afin de préciser s'il est possible d'établir un profil d'atteinte émotionnelle qui serait le reflet des atteintes anatomiques précoces de l'amygdale.

## 2. RÉPERCUSSIONS DE L'ATTEINTE AMYGDALIENNE DANS LA MA

La question du traitement émotionnel dans la MA a intéressé bon nombre de chercheurs. Afin de présenter l'ensemble des données parues dans ce domaine, nous proposons de nous

référer au diagramme de la Figure 15. Ce diagramme est issu de la recherche (effectuée en Février 2013, mots clefs: EMOTION\* AND ALZHEIMER) de rapports scientifiques présentant des données empiriques et des synthèses quantitatives (*i.e.*, méta-analyses) parus dans diverses bases de données (*i.e.*, PUBMED, PsycINFO, Psychology and Behavioral Sciences Collection et PsycARTICLES). Cette recherche a permis de collecter 1446 articles. Nous avons éliminé sur la base du résumé, les données qualitatives (*i.e.*, ouvrages, revues), les articles faisant référence aux modèles animaux, les études où il est question des émotions des soignants, les réactions de l'entourage face à l'annonce de la maladie, ou encore les études centrées sur les croyances sur la MA véhiculées par la population. A l'issue de cette sélection, 196 articles ont été retenus. Sur l'ensemble de ces 196 articles, les études s'intéressant au traitement des émotions sont extrêmement hétérogènes et renvoient à des processus émotionnels différents.



**Figure 15 : diagramme représentant le pourcentage d'études ayant exploré les différents processus reliés au traitement des émotions dans la MA.**

Nous avons organisé ces études autour de grands axes associés à des processus émotionnels différents : les troubles comportementaux, les émotions abordant des thématiques liées à la théorie de l'esprit, la régulation et le contrôle des émotions, le décodage explicite des émotions, l'influence des émotions sur la mémoire, et enfin l'expérience émotionnelle. De ces axes multiples, nous avons élaboré trois grandes thématiques. Nous commencerons tout d'abord par étayer les éléments portant sur le fonctionnement socio-émotionnel. Nous poursuivrons ensuite par la mémoire émotionnelle pour finir par le décodage explicite des émotions dans la MA.

## 2. 1. ELÉMENTS PORTANT SUR LE FONCTIONNEMENT SOCIO-ÉMOTIONNEL DANS LA MA

Les éléments apportés dans cette partie se réfèrent aux répercussions sociales des perturbations émotionnelles. Nous détaillerons dans cette partie, l'influence (1) des troubles comportementaux, (2) des capacités empathiques (reliées à la théorie de l'esprit) ainsi que (3) les phénomènes de contrôle et régulation émotionnelle dans la compréhension des relations interpersonnelles et l'adaptabilité sociale des patients MA.

### 2. 1. 1. TROUBLES COMPORTEMENTAUX

Comme le reflète notre diagramme, la plus grande part des études examinant les traitements affectifs chez les patients MA ont abordé ce domaine en se focalisant sur les troubles comportementaux évoqués dans le chapitre 1 (*e.g.*, irritabilité, dépression, apathie). Plusieurs études suggèrent que l'altération du traitement émotionnel pourrait être une des origines de ces déficits et être générateur de perturbations comportementales de type dépression, apathie ou encore agitation (Bungener et al., 1996; Shimokawa et al., 2000; Shimokawa et al., 2001; Shin et al., 2005). La présence de ces troubles comportementaux a motivé ainsi de nombreuses recherches mesurant la corrélation entre la force d'occurrence de ces perturbations et les changements anatomo-fonctionnels associés à la pathologie. La majorité des études a mis en évidence une implication du cortex frontal. Par exemple, le trouble comportemental de type apathie a été associé à des lésions structurelles (Apostolova et al., 2007; Bruen et al., 2008; Tunnard et al., 2011) et fonctionnelles (Benoit et al., 2008; Benoit et al., 2004; Marshall et al., 2007; Migneco et al., 2001) de la région orbito-frontale et du cortex cingulaire antérieur. Au niveau de la région amygdalienne, l'occurrence des troubles comportementaux dans la MA ne corrèle pas systématiquement avec la présence d'atteintes anatomo-fonctionnelles. L'équipe d'Horinek et collaborateurs (2006) n'a pas montré de relation entre l'atrophie amygdalienne et les troubles comportementaux, alors que d'autres études ont mis en évidence une telle association (Martinez-Castillo et al., 2001; Smith et al., 1999). Une étude effectuée chez des patients MA mesurant l'activité amygdalienne lors d'une tâche passive, a mis en évidence une corrélation entre les réponses amygdaliennes et les scores obtenus au NPI (*i.e.*, agitation, agressivité, irritabilité), toutefois, l'activité amygdalienne en question était en réponse à des visages neutres et non de peur (Wright et al., 2007). De plus, une étude récente portant sur une large cohorte de patients (deux échantillons ; respectivement n=90 et n=174) n'a pas montré de corrélation entre les lésions de l'amygdale et le score total au NPI (Poulin et al., 2011). En conclusion, si les troubles comportementaux semblent une conséquence de perturbations du traitement des émotions, leurs liens avec l'atteinte amygdalienne ne semblent pas clairs (Horinek et al., 2007), vraisemblablement parce qu'en plus du système limbique, ils engagent des régions cérébrales antérieures, préservées dans les premiers stades de la maladie. Nous

avons donc choisi de ne pas privilégier cette piste de recherche dans le cadre de ce travail. Toutefois, la littérature est convergente sur le fait que les états affectifs plus ou moins durables (*e.g.*, dépression, apathie) modulent fortement les réponses émotionnelles. L'importance des changements comportementaux, témoins de modifications thymiques chez les patients MA, nous a amené à les prendre en considération comme variable de contrôle dans la suite de notre travail.

## 2. 1. 2. THÉORIE DE L'ESPRIT

Au niveau des études portant sur la théorie de l'esprit, celles-ci sont faiblement représentées (*i.e.*, 3%) et portent principalement sur les mécanismes d'empathie chez les patients MA. Ces études évaluent la capacité des patients à inférer les états émotionnels d'autrui, jouant un rôle essentiel dans les interactions sociales ainsi que l'adaptabilité sociale des patients. Les études s'étant intéressées à cette composante de la théorie de l'esprit dans la MA suggèrent que celle-ci serait relativement préservée dans cette pathologie (Freedman et al., 2013), contrairement à la démence fronto-temporale qui s'accompagne de difficultés importantes dans ce registre. Cette dimension n'a donc pas été investiguée plus en avant dans ce travail.

## 2. 1. 3. RÉGULATION ET CONTRÔLE DES ÉMOTIONS

La régulation et le contrôle des émotions représentent également un faible pourcentage des études totales (5%). L'étude de la régulation émotionnelle explore principalement les capacités qu'ont les patients à réguler « à la baisse » (en anglais *down-regulate*, *i.e.*, diminuer), ou inversement à réguler « à la hausse » (en anglais *up-regulate*, *i.e.*, accentuer) l'impact qu'aurait l'émotion sur eux-mêmes (Goodkind et al., 2010; Gyurak et al., 2012; Gyurak et al., 2009; Henry et al., 2009; Nash et al., 2007). Pour mesurer cette faculté de régulation, il est communément utilisé des questionnaires de sentiments subjectifs auto-rapportés, des mesures physiologiques d'expressivité faciale ou encore des codages par l'expérimentateur de la réponse faciale du sujet (*i.e.*, Facial Action Coding System) (Ekman et Friesen, 1978). Ce phénomène de régulation émotionnelle se réfère au contrôle cognitif qui est en lien direct avec les fonctions exécutives (Gyurak et al., 2012; Gyurak et al., 2009; Nash et al., 2007; Ochsner et Gross, 2005). De part cette composante de contrôle cognitif, la régulation émotionnelle est un processus qui implique encore une fois principalement les régions frontales (Ochsner et Gross, 2005). Ainsi de nouveau, les études cliniques qui se sont concentrées sur cette composante de régulation émotionnelle ont porté essentiellement sur la démence fronto-temporale, où il est justement montré que ces patients possèdent de plus faibles performances de régulation émotionnelle comparées à celles des sujets contrôles et des patients MA (reposant sur une tâche de régulation émotionnelle spontanée: Goodkind et al., 2010). Chez le sujet sain, le cortex frontal modulerait l'activité de l'amygdale selon le type de régulation émotionnelle effectuée. En particulier, le cortex préfrontal

aurait un effet inhibiteur des réponses amygdaliennes lors d'une tâche de régulation émotionnelle où il est demandé aux sujets de diminuer l'impact émotionnel (Ochsner et al., 2004; Urry et al., 2006). Il est donc attendu que chez les patients MA, la réduction du volume de l'amygdale n'affecte pas réellement les performances puisque la régulation consiste justement à en réduire l'activité lors d'une situation émotionnelle. Cette hypothèse est confirmée par les études comportementales qui rapportent des capacités de régulation des émotions préservées pour la majorité d'entre elles (reposant sur un codage des expressions faciales, Goodkind et al., 2010; reposant sur un questionnaire auto-rapporté, Henry et al., 2009; reposant sur un questionnaire auto-rapporté, Nash et al., 2007).

En résumé, ces trois éléments (*i.e.*, troubles comportementaux, théorie de l'esprit et régulation émotionnelle) informent du fonctionnement socio-émotionnel des patients MA dans le cadre de la cognition sociale. Les mécanismes empathiques en lien avec la théorie de l'esprit et la régulation ainsi que le contrôle des émotions semblent préservés dans la MA. Ces composantes, sollicitant particulièrement des régions frontales, constitueraient un marqueur émotionnel peu pertinent dans le cadre de notre recherche. Ces troubles comportementaux ne semblent pas être en lien direct avec l'atteinte amygdalienne, toutefois, aux vues de leur importance, nous avons considéré l'existence de ces troubles dans nos études expérimentales.

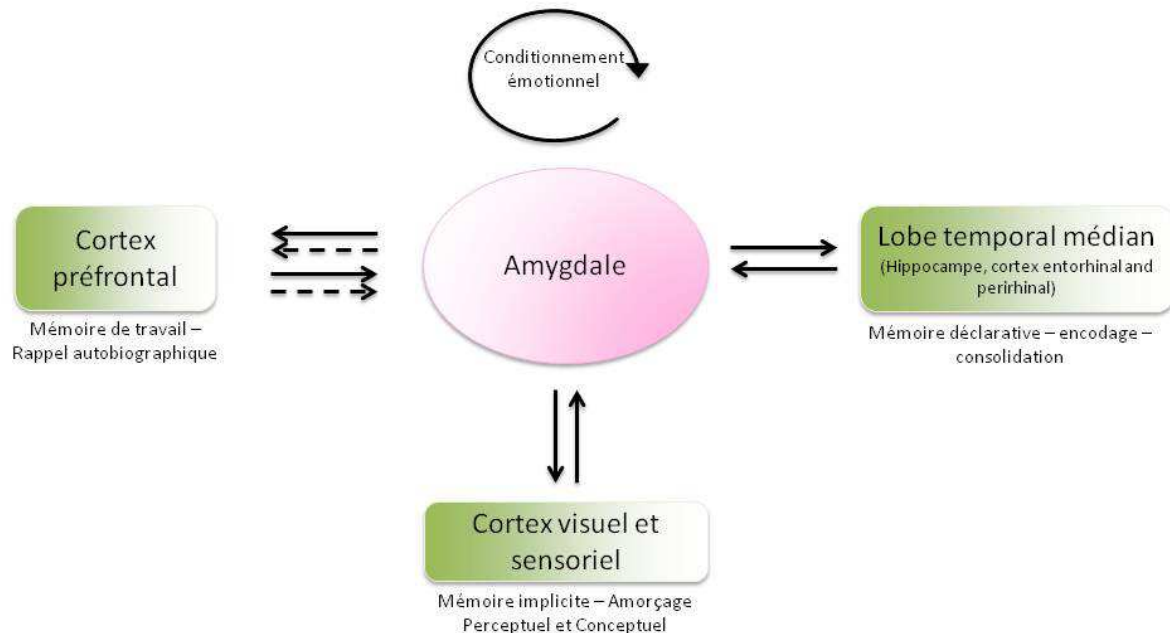
## 2. 2. MÉMOIRE ÉMOTIONNELLE DANS LA MA

### 2. 2. 1. **ETUDE 2** : REVUE DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT LES TROUBLES DE LA MÉMOIRE ÉMOTIONNELLE DANS LA MA

La MA est une maladie liée essentiellement à des troubles d'ordres mnésiques. Ainsi, la mémoire émotionnelle, en lien avec l'atteinte amygdalienne, a naturellement constitué une des pistes les plus explorées dans la littérature portant sur le traitement des émotions dans la MA (22% des études totales, Figure 15). Les études s'intéressant à la mémoire des faits émotionnels cherchent à examiner l'influence que possède l'émotion dans la réussite de différentes tâches mnésiques.

Deux approches sont classiquement utilisées pour étudier l'influence des émotions sur la mémoire. La première approche consiste à examiner l'influence des émotions sur le système de mémoire déclarative. Ces études évaluent donc si les performances de rappel sont meilleures pour le matériel émotionnel comparativement au matériel neutre (*i.e.*, mémoire déclarative ou explicite). Selon le modèle proposé par LaBar et Cabeza (2006), ce mécanisme serait sous-tendu essentiellement par des interactions entre l'amygdale et le LTM, où le cortex préfrontal

interviendrait également pour certains systèmes mnésiques (Figure 16). La seconde approche consiste à évaluer les capacités à traiter l'émotion mais en lien avec des apprentissages plus ou moins implicites, de type amorçage ou conditionnement (*i.e.*, mémoire non déclarative). Selon le modèle proposé par LaBar et Cabeza (2006), ce mécanisme serait sous-tendu essentiellement par l'amygdale et le cortex sensoriel et visuel.



**Figure 16: Modèle proposant des interactions entre amygdale et autres structures cérébrales dans l'influence de l'émotion sur les performances de mémoire.**

L'amygdale projette vers de nombreuses structures, comprenant le lobe temporal médian dans le cadre de la mémoire déclarative et des interactions hippocampo-amygdaliennes. L'amygdale projette également vers le cortex préfrontal dans le cadre du rappel autobiographique et de la mémoire de travail. Un effet modulateur de l'émotion au travers de l'activité amygdalienne en lien avec le cortex visuel et sensoriel intervient dans le cadre de la mémoire implicite des apprentissages et amorçages perceptifs émotionnels. Enfin, les processus de conditionnement émotionnel sollicitent principalement la structure amygdalienne. Tiré de LaBar et Cabeza (2006).

Dans l'étude 2, nous proposons une revue de la littérature concernant la mémoire émotionnelle dans la MA. L'étude de l'influence émotionnelle sur la mémoire dans la MA a été investiguée pour les deux systèmes de mémoire : déclaratif, système le plus touché ; et non-déclaratif, système touché à un degré moindre dans la maladie (Machado et al., 2009; Petrella et al., 2003). Concernant la mémoire déclarative, de nombreux travaux portant sur le modèle animal (Maren, 2001), le sujet sain (Hamann, 2001; McGaugh, 2004; Phelps, 2006; Phelps et LeDoux, 2005) ainsi que des patients cérébro-lésés (Adolphs et al., 1997; Hamann et al., 1997), montrent que l'activité amygdalienne module l'activité de l'hippocampe lors de processus d'encodage, de consolidation et de rappel mnésique de faits émotionnels. Ainsi, l'observation de meilleures performances de rappel entre le matériel émotionnel versus le matériel neutre, ou à l'inverse, l'absence d'un tel effet, renseignerait sur le fonctionnement du complexe hippocampo-amygdalien dans le cadre de la MA. L'étude de l'influence émotionnelle dans la mémoire non



déclarative porte également un grand intérêt. En effet, les études reposant sur des paradigmes de type conditionnement à la peur sont centrales dans le cadre de notre problématique, puisque les processus sous-jacents sont essentiellement soutenus par l'amygdale. L'**Expérience 2** est décrite en détail dans l'article figurant ci-dessous.

## **Preserved and impaired emotional memory in Alzheimer's disease**

**Yanica Klein-Koerkamp<sup>1,3</sup>, Monica Baciú<sup>1,2</sup> and Pascal Hot<sup>1,3\*</sup>**

- 1- Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, CNRS UMR-5105, Grenoble, France
- 2- Université Pierre Mendès France, BP 47, 38040 Grenoble Cedex 9, France
- 3- Université de Savoie, BP 1104, 73011 Chambéry Cedex, France

### **Abstract**

Patients with early atrophy of both limbic structures involved in memory and emotion processing in Alzheimer's disease (AD) provide a unique clinical population for investigating how emotion is able to modulate retention processes. This review focuses on the emotional enhancement effect (EEE), defined as the improvement of memory for emotional events compared with neutral ones. The assessment of the EEE for different memory systems in AD suggests that the EEE could be preserved under specific retrieval instructions. The first part of this review examines these data in light of compelling evidence that the amygdala can modulate processes of hippocampus-dependent memory. We argue that the EEE could be a useful paradigm to reduce impairment in episodic memory tasks. In the second part, we discuss theoretical consequences of the findings in favor of an EEE, according to which a compensatory mechanism in patients with AD solicits greater amygdala functioning or additional networks, even when amygdala atrophy is present. These considerations emphasize the relevance of investigating patients with AD to understand the relationship between emotion and memory processes.

**Keywords:** emotion, memory, Alzheimer's disease, amygdala





# Preserved and impaired emotional memory in Alzheimer's disease

Yanica Klein-Koerkamp<sup>1,3</sup>, Monica Baciu<sup>1,2</sup> and Pascal Hot<sup>1,3</sup>\*

<sup>1</sup> Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, CNRS UMR-5105, Grenoble, France

<sup>2</sup> Université Pierre Mendès France, Grenoble Cedex, France

<sup>3</sup> Université de Savoie, Chambéry Cedex, France

## Edited by:

Lihong Wang, Duke University, USA

## Reviewed by:

Yang Jiang, University of Kentucky, USA

Andreas Blessing, Psychiatric Clinic of Münsterlingen, Switzerland

## \*Correspondence:

Pascal Hot, Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (LPNC, UMR CNRS 5105), UFR LLSH, Université de Savoie, Domaine Universitaire de Jacob-Bellecombette, BP 1104 73011 Chambéry Cedex, France.  
e-mail: pascal.hot@univ-savoie.fr

Patients with early atrophy of both limbic structures involved in memory and emotion processing in Alzheimer's disease (AD) provide a unique clinical population for investigating how emotion is able to modulate retention processes. This review focuses on the emotional enhancement effect (EEE), defined as the improvement of memory for emotional events compared with neutral ones. The assessment of the EEE for different memory systems in AD suggests that the EEE could be preserved under specific retrieval instructions. The first part of this review examines these data in light of compelling evidence that the amygdala can modulate processes of hippocampus-dependent memory. We argue that the EEE could be a useful paradigm to reduce impairment in episodic memory tasks. In the second part, we discuss theoretical consequences of the findings in favor of an EEE, according to which a compensatory mechanism in patients with AD solicits greater amygdala functioning or additional networks, even when amygdala atrophy is present. These considerations emphasize the relevance of investigating patients with AD to understand the relationship between emotion and memory processes.

**Keywords:** emotion, memory, Alzheimer's disease, amygdala

## EMOTIONAL EFFECTS ON PRESERVED AND IMPAIRED MEMORIES IN ALZHEIMER'S DISEASE

Memory impairments are the core of cognitive dysfunctions reported in Alzheimer's disease (AD; Mori et al., 1997; Petersen et al., 2000). They are sustained by lesions of the medial temporal lobe (MTL), particularly of the hippocampus (Jack et al., 1997; Mori et al., 1997; Simic et al., 1997; Mizuno et al., 2000). Neuroimaging evidence suggests that, in parallel with the development of lesions in the hippocampus, the amygdala undergoes early atrophy in AD (Basso et al., 2006; Horinek et al., 2007; Poulin et al., 2011). The amygdala is strongly implicated in the context of emotional processing (Phelps and LeDoux, 2005) and memory (Cahill et al., 1995, 1996), raising numerous questions about possible impaired mechanisms in AD. While AD studies on emotional processing have sometimes revealed spared emotional abilities (Klein-Koerkamp et al., 2012) and preserved physiological responsiveness to emotion (Smith, 1995; Hamann et al., 2000), an important issue to evaluate could be how emotions modulate memory performance. In the context of normal aging, several studies have reported that emotional content might improve memory performance compared with non-emotional content (emotional enhancement effect: EEE; see; Broster et al., 2012). In this review, we investigate how the EEE on memory performance evolves in healthy older adults (HOA) compared with AD patients.

Findings on the effect of emotion on memory in AD have led to discrepant results, with some studies reporting an EEE or a beneficial effect of emotion on memory (i.e., the emotional material is more accurately recalled than neutral material), and others

reporting no emotional advantage (i.e., emotional material is less recalled than neutral material, or equivalently recalled). Thus, in this report, we review these effects, along with factors that could modulate the EEE: the participant's characteristics and the emotional task design (i.e., emotions, stimuli, and procedure used). We further compare in detail these emotional effects in AD patients and HOA with respect to the differences in their overall memory performance. The literature that provides the basis for this review was obtained by searching PubMed, PsycARTICLES, PsychINFO, and Psychology and Behavioral Sciences Collection databases for English language articles containing the key terms "Emotion\*" AND "Memory" AND "Alzheimer" in the title and/or the abstract and/or the keywords. No restrictions were placed on the year, with all articles up to May 2012 included. Relevant papers from the reference lists of identified papers were also reviewed. Given the focus on AD patients, only studies with samples of people with this dementia were included. In addition, only those studies were considered that included the diagnostic criteria used to identify AD patients [criteria recommended either by the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the AD and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA; McKhann et al., 1984)], or by the fourth edition of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV, 1994). Two studies were excluded because the patient group did not differentiate between individuals with AD and those with mixed dementia (Blessing et al., 2006, 2010). Finally, the study had to include at least one explicit measure of the emotional effect on memory performance (i.e., a comparison of memory performance between an emotional and a neutral event). As a result of this last criterion,

the studies included in this review dealt mostly with declarative memory. Ultimately, 22 studies concerning the EEE on memory performance in AD were eligible for inclusion in the present review (**Table 1**).

The magnitude of the EEE on hippocampus-dependent memory (declarative memory) has been assessed in AD patients mostly by using recall and recognition tasks with intentional encoding. Additionally, various sets of emotional materials have been used: emotional short stories with illustrated pictures, visual scenes, video clips, word lists, and objects (**Table 1**). Although memory was typically found to be heavily impaired in patients with AD, the beneficial effect of emotions (EEE) was repeatedly demonstrated in patients by using various types of tasks and materials (Kazui et al., 2000, 2003; Boller et al., 2002; Fleming et al., 2003; Nieuwenhuis-Mark et al., 2009; Schultz et al., 2009; Borg et al., 2011; Nashiro and Mather, 2011; Werheid et al., 2011; Perrin et al., 2012). This EEE was sometimes retrieved for discrete emotional categories, such as only positive emotions (Hamann et al., 2000; Kalenzaga et al., 2012; Perrin et al., 2012), but also for both positive and negative emotions (Moayeri et al., 2000; Satler et al., 2007; Werheid et al., 2011). However, in contrast to these beneficial effects, a reduced EEE has also been reported, even when patients viewed the same emotional stimuli or performed very similar tasks to those used in studies reporting a preserved EEE (Hamann et al., 2000; Abrisqueta-Gomez et al., 2002; Kensinger et al., 2002, 2004; Budson et al., 2006; Brueckner and Moritz, 2009; Perrin et al., 2012). Some researchers (Kensinger et al., 2004; Budson et al., 2006; Kensinger, 2006) have suggested that the EEE on memory could be disrupted in AD. We argue that several factors could intervene in the presence or absence of EEE in AD. Intrinsic differences in memory functioning between controls and AD patients could lead to difficulties in raising an EEE. Researchers have also proposed that the retrieval instructions (e.g., recollection vs. recognition tasks; Kensinger et al., 2002, 2004; Sundstrom, 2011) or the type of emotional stimuli (Kensinger, 2006; Nashiro and Mather, 2011; Sundstrom, 2011) might modulate the magnitude of EEE in AD patients.

Several studies found that the EEE was present in AD patients despite it not being present in the control group (Moayeri et al., 2000; Boller et al., 2002; Fleming et al., 2003; Sundstrom, 2011; Kalenzaga et al., 2012), or, inversely, that it was present in HOA but not in the AD population (Boller et al., 2002; Kensinger, 2006). Some authors stressed that when the task to be performed is too easy for HOA, or too difficult for patients, the EEE is more likely to be obscured by a ceiling effect or a floor effect, respectively. These effects could result from overall between-group (AD vs. HOA) differences in memory functioning, which could overshadow the genuine emotional effect. For example, HOA have performed perfectly in recognition tasks (Moayeri et al., 2000; Sundstrom, 2011) or questionnaires (Boller et al., 2002), as these tasks are supposed to be easier for controls than patients. Similarly, previous studies have established that recognition memory was typically very high in HOA when they were tested immediately (Fleming et al., 2003) and that AD patients were particularly impaired in tasks involving a delay, leading to floor effects (Boller et al., 2002). Some studies offered modifications to address these ceiling and floor

issues. For example, the study by Werheid et al. (2011) used a paradigm in which the presentation of the stimuli was repeated three times only in the AD group. This study showed that three repetitions permitted patients to benefit from emotional information to improve their memory performance. Further, Kalenzaga et al. (2012) offered a reduced time delay for AD patients compared with HOA. In addition, Hamann et al. (2000) and Kensinger et al. (2004) used two different control populations, one with the same memory task delay as for AD patients and the second with 2 weeks or 24 h of additional delay. The study in which the delay was 24 h longer did not allow equalization of overall memory performance and showed no EEE in the AD group (Kensinger et al., 2004), whereas the other study with 2 weeks of additional delay showed between-group memory performance and an EEE that was similar in HOA and AD patients for positive emotions (Hamann et al., 2000). The confusing pattern of EEE on declarative memories in AD could thus result from the complex interaction between changes in memory and emotion processes. The absence of an EEE in AD was thought by some to reflect the fact that emotion could not interfere with memory, since the disease severely impairs the memory system (Borg et al., 2011). This issue reflected the potential influence of confounding variables (Klein-Koerkamp et al., 2012). Rather than being a deficit in the impact of emotion on memory processing, however, the absence of an EEE could represent a deficit in overall cognitive performance (e.g., short-term memory, verbal abilities, semantic memory, executive functions, visuo-spatial abilities). Several authors argued that the presence of an EEE could result in access to cognitive abilities, such as executive functions (Borg et al., 2011; Broster et al., 2012). Knowing the influences of emotions on executive control (for review see Cohen and Henik, 2012, in this Research Topic), emotional memory enhancement would then be affected in individuals with impairments in executive functions. These considerations point out the need to consider cognitive deficits when exploring the EEE on memory in AD.

Further, we argue that distinguishing the differences in retrieval instructions (recollection versus recognition tasks) could be critical in explaining the EEE discrepancies in AD. Indeed, there is evidence that recollection tasks are more likely to induce an EEE in healthy aging (Ochsner, 2000; Talarico et al., 2004). Although recollection and recognition tasks both involve remembering specific details (e.g., contextual information) of an encoded episode, recollection tasks require a greater engagement of episodic memory (de Vanssay-Maigne et al., 2011). During recognition, processes of familiarity detection may compensate for episodic memory difficulties (Atkinson and Juola, 1974; Mandler, 1980). Familiarity refers to the ability to remember that an episode has been encountered previously when no other contextual information about it is available (Gardiner et al., 1998). In the context of emotional memory, the separation of studies by the function of their retrieval instructions suggests that the EEE remains preserved in patients with AD when recollection tasks are performed (Boller et al., 2002; Fleming et al., 2003; Nieuwenhuis-Mark et al., 2009; Nashiro and Mather, 2011; Perrin et al., 2012) rather than when recognition tasks are performed (Abrisqueta-Gomez et al., 2002; Kensinger et al., 2002, 2004; Budson et al., 2006;

**Table 1 | Comparative review of studies investigating the EEE on memory.**

Study	Participants	Emotions and Stimuli	Type of Encoding	Tasks	Emotional Assessment	Presence of EEE	Group Difference on Memory Performance
Abrisqueta-Gomez et al. (2002)	AD = 16; mean age = 70; m/f = 7/9; MMSE = 19,6; HOA = 19; mean age = 67; m/f = 7/12; MMSE = 28,9	Pleasant/unpleasant and neutral scenes	Intentional	Recognition (after 30 min) Emotional categorization	AD = HOA	Yes HOA (pleasant – unpleasant); no AD	AD < HOA
Boller et al. (2002)	AD = 10; mean age = 75; m/f = 5/5; MMSE = 19,6; HOA = 12; mean age = 75; m/f = 8/4; MMSE = 28,8	Happy, sad, and neutral stories	Intentional	Immediate and delayed free recall (after 10 min)  Questionnaire  Emotional categorization	   AD < HOA	Yes HOA (happy – immediate recall); Yes AD (happy and sad – immediate recall); No HOA (delayed recall); No AD (floor effects – delayed recall) No HOA (ceiling effects); yes AD (sad and happy)	AD < HOA  AD < HOA
Borg et al. (2011)	AD = 14; mean age = 80; m/f = 4/10; MMSE < 24; HOA = 14; mean age = 78; m/f = 5/9; MMSE > 27	Negative and neutral scenes (IAPS)	Intentional	Recognition (visual memory task)  Recognition (location task – memory binding)		Yes HOA; yes AD  No HOA; no AD	AD = HOA  AD < HOA
Brueckner and Moritz (2009)	AD = 36; mean age = 72; m/f = 16/20; MMSE = 24; HOA = 20; mean age = 69; m/f = 8/12	Thematic word lists (depression; delusion; positive; neutral)	Intentional	Recognition		Yes HOA (true recognition); No AD (true recognition); Yes HOA (false recognition); Yes AD (false recognition)	AD < HOA (true recognition)
Budson et al. (2006)	AD = 19; mean age = 76; m/f = 9/10; MMSE = 23; HOA = 19; mean age = 73; m/f = 7/12; MMSE > 27	Thematic word lists (emotional and non-emotional)	Intentional	Recognition (after 5 min)		Yes HOA (true recognition); No AD (true recognition); No HOA (false recognition); No AD (false recognition)	AD = HOA (true recognition); AD > HOA (false recognition)
Fleming et al. (2003)	AD = 25; mean age = 75; MMSE = 21 HOA = 19; mean age = 70	Thematic word lists (negative, positive, neutral)	Intentional	Free recall		No HOA; yes AD (negative)	AD < HOA
Gallo et al. (2010)	AD = 18; mean age = 77; m/f = 7/11; MMSE = 23,9; HOA = 18; mean age = 72; m/f = 6/12; MMSE = 28,8 (HOA and AD results reported on the same experimental condition)	Negative, positive, neutral words and scenes (IAPS)	Intentional	Recognition  Arousal rating	  AD = HOA (emotional > neutral)	No HOA (true recognition); No AD (true recognition); Yes HOA (positive – false recognition); yes AD (positive – false recognition)	AD < HOA

(Continued)

Table 1 | Continued

Study	Participants	Emotions and Stimuli	Type of Encoding	Tasks	Emotional Assessment	Presence of EEE	Group Difference on Memory Performance
Hamann et al. (2000)	AD = 12; mean age = 71; m/f = 5/7; MMSE = 21,5; HOA = 12; mean age = 70; m/f = 3/9; MMSE = 29,2	Negative, positive, neutral scenes (IAPS)	Incidental	Free recall (immediately or after 2 weeks for HOA; immediately after for AD) Recognition Arousal rating	AD = HOA (emotional > neutral)	Yes HOA (positive and negative); yes HOA (2 weeks' delay – positive + negative); yes AD (positive) Yes HOA (negative); no AD	AD < HOA; AD = HOA (2 weeks' delay)  AD = HOA
Kalenzaga et al. (2012)	AD = 22; mean age = 83; m/f = 2/20; MMSE = 18,1; HOA = 18; mean age = 85; m/f = 2/16; MMSE = 27,5	Negative, positive, neutral words	Intentional	Recognition (after 10 min for HOA; immediately after for AD)  Remember – know paradigm		No HOA; yes AD (positive)  Not determined (remember); no HOA; no AD (know responses)	AD < HOA  AD < HOA
Kazui et al. (2000)	AD = 34; mean age = 71; m/f = 7/27; MMSE = 22,5; HOA = 10; mean age = 70; m/f = 3/7; MMSE = 28,6	Arousing (negative) and non-arousing stories with pictures	Intentional	Questionnaire (after 2 weeks) Emotional rating	AD = HOA emotional > neutral	Yes HOA; yes AD	AD < HOA
Kazui et al. (2003)	AD = 56; mean age = 72; m/f = 14/42; MMSE = 23,3; no HOA	Arousing (negative) and non-arousing stories with pictures	Intentional	Questionnaire (after 2 weeks)		Yes AD	
Kensinger et al. (2004)	AD = 80; mean age = 71; m/f = 33/47; MMSE = 23,2; HOA (10 min delay) = 33; mean age = 71; m/f = 17/16; MMSE = 29,4; HOA (24 h delay) = 18; mean age = 68; m/f = 8/10; MMSE = 29,1	Negative and neutral stories	Intentional	Immediate and delayed free recall (after 10 min for AD and HOA [10 min delay] or 24 h for HOA [24 h delay])		Yes HOA (10 min delay – immediate and delayed recall); yes HOA (24 h delay – immediate and delayed recall); no AD (immediate and delayed recall)	AD < HOA (10 min delay – immediate and delayed recall); AD < HOA (24 h delay – immediate and delayed recall); AD = HOA (24 h delay – delayed recall)

(Continued)

Table 1 | Continued

Study	Participants	Emotions and Stimuli	Type of Encoding	Tasks	Emotional Assessment	Presence of EEE	Group Difference on Memory Performance
				Immediate and delayed recognition (after 10 min for AD and HOA [10 min delay] or 24 h for HOA [24h delay])		Yes HOA (10 min delay – delayed recall); no HOA (10 min delay – immediate recall); yes HOA (24 h delay – delayed recall); no HOA (24 h delay – immediate recall); no AD (immediate and delayed recall)	AD < HOA (10 min delay – immediate and delayed recall); AD < HOA (24 h delay – immediate and delayed recall); AD = HOA (24 h delay – delayed recall)
				Valence and arousal rating	AD = HOA (negative > neutral)		
Kensinger et al. (2002)	AD = 13; mean age = 75; HOA = 20; mean age = 73	Positive, negative, neutral pictures	Intentional	Recall		Yes HOA (positive and negative); no AD	AD < HOA
		Positive, negative, neutral words		Recall		Yes HOA (positive and negative); no AD	AD < HOA
		Neutral words in a positive, negative, or neutral context (sentence)		Recall		No HOA; no AD	AD < HOA
		Neutral or negative words		Recognition (after 5 min)		Yes HOA (negative); no AD	AD < HOA
		Neutral words in a negative or neutral context (sentence)		Recognition (after 5 min)		No HOA; no AD	AD < HOA
Moayeri et al. (2000)	AD = 28; mean age = 76; MMSE = 19,6; HOA = 16; mean age = 71; MMSE = 29	Arousing (negative) and non-arousing stories with pictures	Intentional	Recognition and questions (after 5 min)		No HOA (ceiling effect); yes AD (negative)	AD < HOA
Nashiro and Mather (2011)	AD = 18; mean age = 72; m/f = 11/7; HOA = 18; mean age = 72; m/f = 6/12	Arousing (positive and negative) and non-arousing scenes (IAPS)	Incidental	Free recall		Yes HOA (arousing – positive); yes AD (arousing – positive)	AD < HOA
				Recognition (location task – memory binding)		Yes HOA (arousing – positive and negative); yes AD (arousing – positive and negative)	AD < HOA
				Recognition		Yes HOA (arousing – positive and negative); yes AD (arousing – negative)	AD < HOA

(Continued)



Table 1 | Continued

Study	Participants	Emotions and Stimuli	Type of Encoding	Tasks	Emotional Assessment	Presence of EEE	Group Difference on Memory Performance
				Recognition (location task – memory binding)		Yes HOA (arousing – positive and negative); yes AD (arousing – positive and negative)	AD < HOA
Nieuwenhuis-Mark et al. (2009)	AD = 20; mean age = 83; m/f = 17/3; MMSE = 16,2; HOA = 38; mean age = 81; MMSE = 27,4	Positive, negative, neutral words	Intentional	Free recall		Yes HOA (positive and negative); yes AD (positive and negative)	AD < HOA
Perrin et al. (2012)	AD = 15; mean age = 80; m/f = 9/6; MMSE = 24,6; HOA = 15; mean age = 76; m/f = 7/8; MMSE = 28,1	Positive, negative, neutral pictures (with negative, positive, and neutral sound context: dialogs)	Intentional	Free recall (after 3 min)		Yes HOA (positive sound context); no AD (sound context); yes HOA (positive pictures); yes AD (positive pictures)	AD < HOA
				Questionnaire (gist and detail)		Yes HOA (positive and negative pictures for gist); yes AD (positive and negative pictures for gist); no HOA (sound context – for gist and detail); no AD (sound context – for gist and detail)	
				Emotional rating	AD = HOA (positive > neutral > negative)		
Satler et al. (2007)	AD = 10; m/f = 5/5; HOA = 10; m/f = 3/7	Arousal (negative) and neutral stories	Intentional	Questionnaire (after 2 weeks)		No HOA; yes AD (negative)	AD < HOA
				Emotional rating	AD ≠ HOA		
Satler et al. (2009)	AD = 14; mean age = 75; m/f = 6/8; HOA = 10; mean age = 70; m/f = 6/4	Arousal (negative) and neutral video clips	Intentional	Questionnaire (after 2 weeks)		No HOA (ceiling effect); no AD	AD < HOA
				Emotional rating	AD ≠ HOA		
Schultz et al. (2009)	AD = 20; mean age = 70; m/f = 10/10; MMSE > 20; HOA = 20; mean age = 66; m/f = 10/10 (results reporting on global HOA group – not on years of schooling subdivisions)	Negative, positive, neutral scenes (IAPS)	Incidental	Immediate and delayed free recall (after neuropsychological battery assessment)		Yes HOA (pleasant and unpleasant – immediate recall; delayed recall); yes AD (pleasant and unpleasant – immediate recall); yes AD (pleasant – delayed recall)	AD < HOA

(Continued)

Table 1 | Continued

Study	Participants	Emotions and Stimuli	Type of Encoding	Tasks	Emotional Assessment	Presence of EEE	Group Difference on Memory Performance
Sundstrom (2011)	AD = 20; mean age = 73; m/f = 10/10; MMSE = 19.9; HOA = 20; mean age = 71; MMSE = 27.4	Emotional objects (gifts) and non-emotional objects (gifts)	Incidental	Recognition Pleasantness and valence rating Free recall	AD ≠ HOA	Not determined  No HOA; yes AD	AD < HOA  AD < HOA (for both emotional and non-emotional)
Werheid et al. (2011)	AD = 18; mean age = 76; m/f = 5/13; MMSE = 24.6; HOA = 18; mean age = 75; m/f = 9/9; MMSE = 29.5	Happy, angry, neutral faces	Intentional	Recognition	AD = HOA (anger > happy > neutral)	No HOA (ceiling effect); no AD  Yes HOA (anger); yes AD (anger)	AD < HOA (for both emotional and non-emotional)  AD = HOA (accuracy)
				Emotional categorization	AD = HOA (anger > happy > neutral)		

If not indicated, recall and recognition were performed immediately. AD: Alzheimer's disease patients; HOA: healthy older adults; IAPS: International Affective Picture System (Lang et al., 1999); AD < HOA means that performances of AD patients were lower than those of HOA. AD = HOA means that performance was equivalent across groups.

Brueckner and Moritz, 2009; Gallo et al., 2010). This effect of recognition vs. recollection was also shown when AD patients could not create an elaborate conscious encoding strategy during incidental encoding (Hamann et al., 2000; Schultz et al., 2009; Sundstrom, 2011). Studies have consistently shown that, whereas recollection is sustained by the hippocampus area, recognition is associated with activities in the perirhinal cortex (for reviews, see Brown and Aggleton, 2001; Diana et al., 2007; Eichenbaum et al., 2007; Skinner and Fernandes, 2007). This distinction is crucial because current theoretical models of the EEE have proposed that emotion influences on declarative memory are sustained by functional connections between the amygdala and hippocampus (Cahill et al., 1995; McGaugh et al., 1996; Cahill and McGaugh, 1998; McGaugh, 2004; Phelps, 2004; Labar and Cabeza, 2006). Dolcos and collaborators (2005) demonstrated in particular that participants elicited greater activity in the amygdala, hippocampus, and entorhinal cortex when they successfully retrieved emotional stimuli than when they retrieved neutral pictures. Most importantly, in the amygdala and hippocampus, the activity for emotional pictures was greater for recollection than for recognition (familiarity; Dolcos et al., 2005), suggesting that successful retrieval of emotional items was related to an amygdalo-hippocampal interaction for recollection tasks. Although influences of amygdala activity during the encoding of emotional faces have been demonstrated in other brain areas (Kilpatrick and Cahill, 2003; Sergerie et al., 2005), findings have mainly been obtained for hippocampus-dependent declarative memory. In patients with AD, the successful recollection of emotional cues supports the concept that the interaction within MTL structures is partly preserved, even when the hippocampus and amygdala volumes are partially reduced. Results from the study by Mori et al. (1999) confirmed a significant correlation between the amygdalar volume of patients with AD and their personal memory but not between amygdalar volume and their factual knowledge about the Kobe earthquake. This suggests that in impaired memory systems, emotional charge could allow individuals to reduce deficits specifically for strictly episodic memory.

Another point considered to be critical in the elicitation of an EEE in AD is the type of emotional stimuli. It has been proposed that differences in stimulus properties, such as exposure time, tactile richness, and self-reference (whether the stimuli relates to oneself or not), might be the reason for the contradictory results of the EEE in AD (Sundstrom, 2011; Kalenzaga et al., 2012). By using objects that were emotionally connoted as gifts, Sundstrom (2011) demonstrated that the emotional load was increased, leading to the generation of an EEE in AD patients. The author then showed, by using a tactile self-reference dimension (the participant received a gift), that the gifts were better recalled than the non-gifts. In addition, in a study by Kalenzaga et al. (2012), the subjects had to perform a recognition task of emotional vs. neutral adjective traits and then had to characterize during encoding the extent to which the adjective described themselves (self-reference encoding). Results showed that this stimuli encoding strategy led to an EEE, in particular for negative adjectives. Thus, it can be expected that AD patients' attention is attracted by the emotional valence of material that is potentially congruent or emotionally related to themselves (Kalenzaga et al., 2012). This consideration could be

applied in the context of flashbulb memories, which are characterized by an enhanced memory for highly emotionally charged situations that have been experienced (Ikeda et al., 1998; Budson et al., 2004). Japanese patients with AD were more likely to be able to recall their emotional experience during the Kobe earthquake than they were to recall the magnetic resonance imaging scan that they underwent at about the same time. Further, Budson et al. (2004) found that patients with AD retained more personal than factual information about their experience during the events of September 11, 2001. Taken as a whole, these findings suggest that the use of different emotional stimuli could lead to different emotional loads, which might potentially generate an EEE, provided that the intensity and the self-reference of the stimulus are high enough.

In sum, the presence or the absence of an emotional effect on declarative memory could depend on several factors: the presence of severe cognitive decline (e.g., memory), the retrieval instruction, and the emotional stimulus (e.g., emotional load, self-reference). A large number of studies have found an EEE on memory in AD even when cautiously controlling the between-group difference in memory performance (Hamann et al., 2000; Werheid et al., 2011; Kalenzaga et al., 2012), thus reinforcing the beneficial effect of emotion on an AD patient's memory losses. Emotions could convey a conceptual representation that seems to remain partly accessible in these patients. Factors related to the task could also be used to reinforce the emotional trace in memory. The elicitation of an enhancement effect on declarative memory, which declines dramatically in AD, raises the potential benefits of using emotional stimuli in rehabilitations programs. Emotional cues could be a promising way to elaborate therapeutic interventions.

Outside the considerations of EEE on declarative memory, emotional influences in AD could also increase in the context of non-declarative memory (i.e., implicit memory). These emotional influences have not, however, been associated with an EEE, as no strict assessment of memory performances has been done that compared an emotional with a neutral stimulus. Several AD studies have investigated memory implicitly in the context of affective learning (Blessing et al., 2006, 2010), emotional priming (Quoniam et al., 2003; Labar et al., 2005; Garcia-Rodriguez et al., 2009), and fear conditioning (Hamann et al., 2002; Hoefer et al., 2008). The study of Blessing and coworkers (2006) showed that patients' affective ratings of neutral faces were systematically altered by the biographical information (pleasant or aversive stories) that was previously associated with the face. These authors suggested that implicit affective dispositions were relatively intact in dementia. Similarly, preservation of emotional priming in AD has been suggested, since emotional categorization was more accurate for previous emotional priming than for neutral priming (Labar et al., 2005; Garcia-Rodriguez et al., 2009). On the other hand, AD patients have presented deficits in the acquisition of fear conditioning responses, although normal reactivity to the aversive stimulus was found (Hamann et al., 2002; Hoefer et al., 2008).

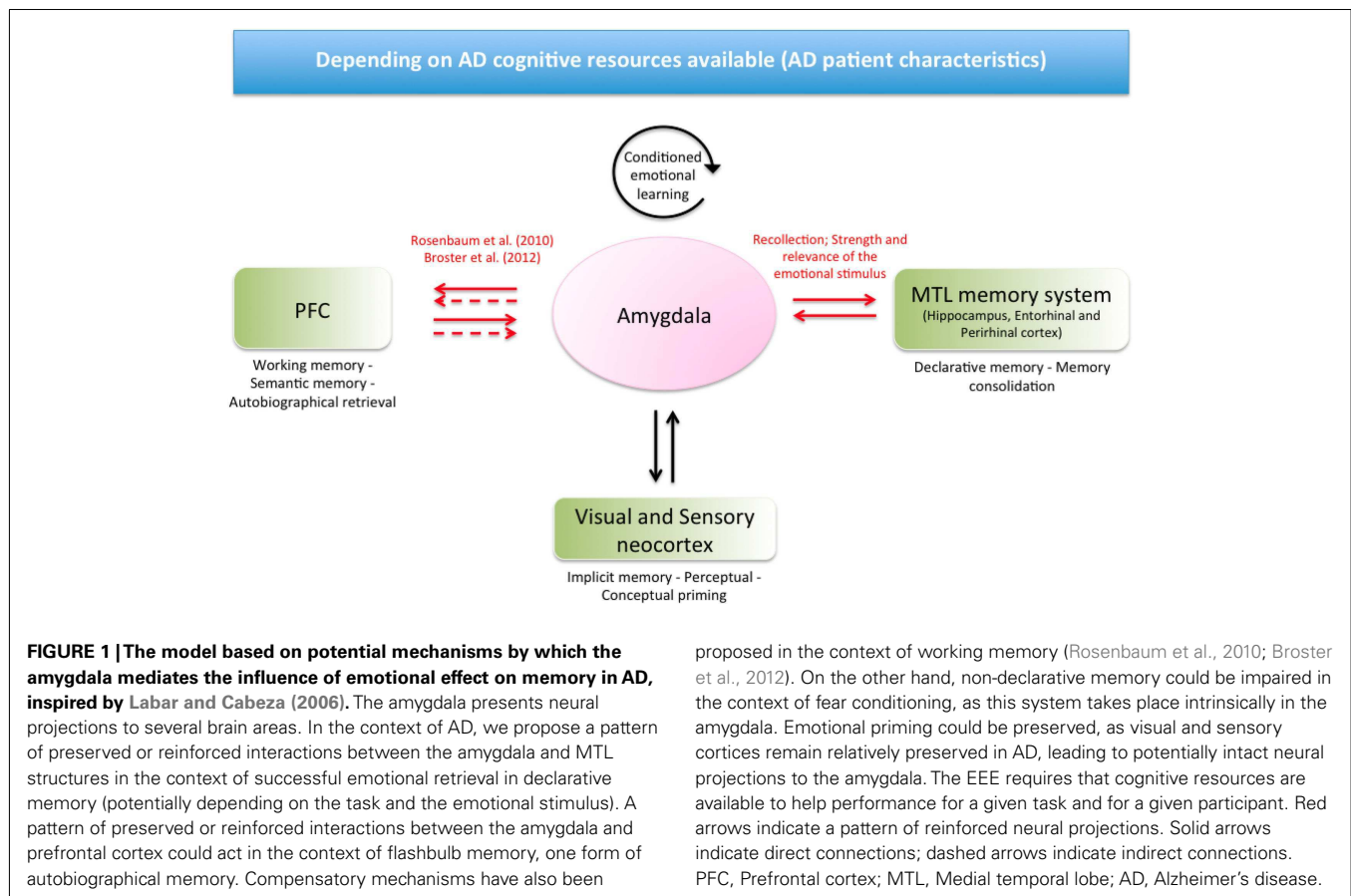
Researchers have stressed that the pattern of spared and impaired types of non-declarative and declarative memory follows the pattern of brain regions affected by AD (Hamann et al., 2002; Blessing et al., 2006; Garcia-Rodriguez et al., 2009). Declarative memory is sustained by MTL structures, including the

hippocampus and entorhinal cortex, which are first affected in AD. The amygdala was suggested to be a critical structure for the establishment of conditioned responses (Ledoux, 1992; Debiec et al., 2010) and emotional memory (Cahill et al., 1995). This brain structure undergoes pathological changes relatively early in AD (Poulin et al., 2011). In contrast, the visual and sensory cortical areas engaged by visual priming are usually spared in the early stage of the disease (Schacter and Badgaiyan, 2001; Blessing et al., 2006), suggesting that implicit emotional memory could be partly preserved in AD (Garcia-Rodriguez et al., 2009). These considerations point, however, to the notion that pathological lesions (e.g., in the amygdala) result in functional impairments, which is not always admitted by the scientific community (Dickerson et al., 2004; Wright et al., 2007). It is thus necessary to unravel how changes in limbic structures could modulate an emotional impact in AD.

#### **AD NEUROPATHOLOGICAL CHANGES WITHIN THE AMYGDALA AND THEIR RELATION TO THE IMPACT OF EMOTIONS ON MEMORY**

Alongside reports about the reduction in hippocampus volume, reports about the atrophy of other limbic areas have been published from the start of investigative work on the AD brain (Herzog and Kemper, 1980; Tsuchiya and Kosaka, 1990; Scott et al., 1991, 1992; Arriagada et al., 1992). In particular, several neuroimaging studies have focused on amygdala lesions (Cuenod et al., 1993; Lehericy et al., 1994; Mori et al., 1997, 1999; Krasuski et al., 1998; Basso et al., 2006; Horinek et al., 2007; Wright et al., 2007; Schultz et al., 2009; Cavedo et al., 2011; Poulin et al., 2011), suggesting that reduction in its volume could be similar to hippocampus atrophy (Killiany et al., 1993; Mizuno et al., 2000; Barnes et al., 2006; Schultz et al., 2009). A reduction in amygdala volume may have dramatic consequences for emotion processing in AD, since this structure is strongly involved in numerous emotional processes (Phelps and LeDoux, 2005; Phelps, 2006; Pessoa and Adolphs, 2010). In a recent meta-analysis of the AD population, we reported that the recognition of amygdala-dependent emotions is consistently impaired across studies (Klein-Koerkamp et al., 2012). In relation to memory, considerable supporting evidence in animal (Maren, 2001) and human studies (Hamann, 2001; McGaugh, 2004; Phelps and LeDoux, 2005; Phelps, 2006) suggests that the amygdala is able to modulate encoding, consolidation, and retrieval of emotional materials by increasing hippocampus activity. Insights from another model indicate that the amygdala could be a specific structure for emotional memorization (Ledoux, 2000). Consequences of specific amygdalar atrophy have been assessed in several neuropsychology studies of patients with bilateral and symmetrical calcification of the amygdalar complex [Urbach-Wiethe (UW) disease]. These works have confirmed that emotional memory disruption could result from amygdalar damage because patients with UW had a reduced EEE (Adolphs et al., 1997), whereas patients with amnesia whose amygdala was spared (but who had damage to other MTL regions) had intact emotional memory (Hamann et al., 1997). It has since been proposed that lesions in the amygdala observed in the early phase of AD could be sufficient to disturb this emotional process (Kensinger, 2006).

The assessment of the EEE on declarative memory in patients with AD and UW, offering a model of amygdala neuropathological



lesions, has, however, provided divergent findings. Whereas a deficit in EEE acquisition is observed in UW patients (Adolphs et al., 1997), it is not systematically the case in AD patients. Related to the amygdala, the major difference between these two populations is that patients with UW have complete calcification of both amygdalae (for a detailed neuroanatomy description; Tranel and Hyman, 1990), whereas the level of amygdala atrophy in AD varies from 14 to 60% (Scott et al., 1991; Cuenod et al., 1993; Jack, 1997; Cavado et al., 2011). In addition, a recent study suggests that, rather than affecting the whole structure, amygdalar atrophy in patients with AD affects mainly the lateral and basolateral ventromedial regions (Cavado et al., 2011). Thus, according to the notion that pathological lesions result in functional impairments, these considerations emphasize that emotional memory deficits will be moderate in AD. Nevertheless, the hypothesis that localized amygdala lesions in AD are responsible for changes in EEE acquisition remains an open question, as (1) the functional role of the amygdala subregions in emotional memory is largely unknown, and (2) both preservation and disruption effects are reported in AD studies. This is inconsistent with the notion that proportional effects exist between pathological lesions and the functionality of the amygdala, which raises critical issues related to amygdala functioning in AD.

To date, very few works have brought new information to light regarding these issues, with most imaging studies investigating memory effect without emotionally arousing information (Grady

et al., 2001; Rosenbaum et al., 2010). In these studies, functional connectivity data were obtained in patients with AD engaged in a delayed match-to-sample face recognition task (working memory task) of familiar and unfamiliar items. Results showed increased connectivity between the left amygdala and the neighboring and inferior prefrontal regions in AD compared with that in HOA (Grady et al., 2001; Rosenbaum et al., 2010). This pattern of altered connectivity was not clearly determined. As amygdala activation has consistently been reported during affective tasks, the authors suggested that the emotional content of the faces was incidentally processed to a greater degree by the patients than by the controls (Grady et al., 2001). Some authors have also proposed that the pattern of prefrontal involvement in AD represents an inhibitory system that suppresses emotional responses elicited by the faces, which is irrelevant to the task (Rosenbaum et al., 2010). This pattern of enhanced prefrontal activity (in particular the dorsomedial part of the prefrontal cortex) involved in regulatory mechanisms has been also reported in the context of healthy aging. It was suggested that older adults showed a greater prefrontal activity compared to young adults due to additional cognitive control involved in decoding and/or regulating negative emotions (Ebner et al., 2012). In the context of AD, researchers suggested, nevertheless, that this prefrontal activity reflected a compensatory mechanism, involving the amygdala and prefrontal networks to a greater extent than it does in HOA. In a similar task, a compensation system that included the amygdala was retrieved, as

shown when greater amygdala activation was reported in patients with mild cognitive impairments compared with HOA (pilot study reported in: Broster et al., 2012). This result corroborates findings of Wright et al. (2007), in which amygdala activity was shown to be significantly greater in AD patients for both neutral and emotional faces compared with HOA. The hypothesis that the preservation of emotional impact might be explained by a compensatory mechanism requiring greater recruitment of the amygdala and/or solicitation of an additional anatomical network thus seems valuable (Grady et al., 2001; Wright et al., 2007; Rosenbaum et al., 2010; Broster et al., 2012). Further studies investigating the functional interactions between prefrontal and amygdala areas in the context of emotional memory in AD are needed before conclusions may be drawn.

In another model, Labar and Cabeza (2006) emphasized the role of the amygdala and its interaction with other brain areas, including MTL structures and the prefrontal cortex, in the context of declarative and non-declarative memory. In this theoretical framework, the amygdala mediates the influence of emotional arousal on declarative memory via direct connections with the MTL structures by favoring memory consolidation. Indirect and direct connections between the prefrontal cortex and the amygdala mediate other forms of declarative memory, including semantic, autobiographical, and working memory. In addition to the conditioned emotional learning that takes place intrinsically in the amygdala, direct neural projections with sensory cortices target other non-declarative forms of memory, including perceptual and conceptual priming [see Figure 1, inspired by Labar and Cabeza (2006)].

As stated above in the context of AD and on the basis of this model, we hypothesize that a patient's successful recollection of emotional cues (vs. non-emotional cues) could relate to preserved or reinforced functional interactions between the amygdala and MTL structures in the context of declarative memory. These amygdala and MTL interactions for EEE elicitation could also depend on the arousal strength and relevance of the emotional stimulus (Ikeda et al., 1998; Satler et al., 2007; Sundstrom, 2011; Kalenzaga et al., 2012). In the case of enhanced flashbulb memory, one form of autobiographical memory, additional reinforced projections between the amygdala and prefrontal cortex could be recruited to

enhance memory, providing that the emotional stimulus is strong enough (Mori et al., 1997; Ikeda et al., 1998; Budson et al., 2004). The model of Labar and Cabeza (2006) also fits with suggestions of Broster et al. (2012) and Rosenbaum et al. (2010) on the potential compensatory mechanism involving the prefrontal cortex and the amygdala in the context of working memory (studies involving match-to-sample tasks). Considering non-declarative memory, we hypothesize that the later impairments of sensory cortices could result in potentially intact projections between the amygdala and this area to maintain an emotional influence on priming scores. On the other hand, additional brain networks cannot compensate for fear learning impairments in AD, which mainly involve the amygdala.

Neuroimaging of emotional memory enhancement in aging and AD populations remains in its infancy (Broster et al., 2012). The model that we propose in the context of AD is based on current knowledge of brain networks that sustain emotional memory processes in healthy subjects (Labar and Cabeza, 2006). The AD population highly differs from normal subjects in the sense that patients have severe cognitive declines. Thus, our assumptions of reinforced neural projections between brain areas in the elicitation of emotional enhancement have to be considered in the context of cognitive resources that are available in the AD population (Borg et al., 2011; Broster et al., 2012). In this way, severe deficits in the overall memory system or executive functions could compromise an emotional effect on memory for a given task.

This AD model of neuropathological changes provides new input into the current staging of knowledge concerning emotional memory processes in humans. There may not be a linear explanation for the relation between amygdala volumes, its functional activity, and emotional memory disturbances. Further neuroimaging findings would be very helpful in describing the anatomical and functional signatures of emotional memory processes and how altered brain systems may compensate for emotional memory impairments in the context of AD.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Region Rhône-Alpes (France) for financial support. Editing was provided by Barbara Every, ELS, of BioMedical Editor.

## REFERENCES

- Abrisqueta-Gomez, J., Bueno, O., Oliveira, M., and Bertolucci, P. (2002). Recognition memory for emotional pictures in Alzheimer's patients. *Acta Neurol. Scand.* 105, 51–54.
- Adolphs, R., Cahill, L., Schul, R., and Babinsky, R. (1997). Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learn. Mem.* 4, 291–300.
- Arriagada, P. V., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T., and Hyman, B. T. (1992). Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42, 631–639.
- Atkinson, R. C., and Juola, J. F. (1974). *Search and Decision Processes in Recognition Memory*. Oxford: W. H. Freeman, 299.
- Barnes, J., Whitwell, J. L., Frost, C., Josephs, K. A., Rossor, M., and Fox, N. C. (2006). Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch. Neurol.* 63, 1434–1439.
- Basso, M., Yang, J., Warren, L., MacAvoy, M. G., Varma, P., Bronen, R. A., and Van Dyck, C. H. (2006). Volumetry of amygdala and hippocampus and memory performance in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 146, 251–261.
- Blessing, A., Keil, A., Linden, D. E., Heim, S., and Ray, W. J. (2006). Acquisition of affective dispositions in dementia patients. *Neuropsychologia* 44, 2366–2373.
- Blessing, A., Zoellig, J., Dammann, G., and Martin, M. (2010). Implicit learning of affective responses in dementia patients: a face-emotion-association paradigm. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B. Aging Neuropsychol. Cogn.* 17, 633–647.
- Boller, F., El Massioui, F., Devouche, E., Traykov, L., Pomati, S., and Starkstein, S. E. (2002). Processing emotional information in Alzheimer's disease: effects on memory performance and neurophysiological correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14, 104–112.
- Borg, C., Leroy, N., Favre, E., and Laurent, B. (2011). How emotional pictures influence visuospatial binding in short-term memory in ageing and Alzheimer's disease? *Brain Cogn.* 76, 20–25.
- Broster, L. S., Blonder, L. X., and Jiang, Y. (2012). Does emotional memory enhancement assist the memory-impaired? *Front. Aging Neurosci.* 4:2. doi:10.3389/fnagi.2012.00002
- Brown, M. W., and Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 51–61.

- Brueckner, K., and Moritz, S. (2009). Emotional valence and semantic relatedness differentially influence false recognition in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and healthy elderly. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15, 268–276.
- Budson, A. E., Simons, J. S., Sullivan, A. L., Beier, J. S., Solomon, P. R., Scinto, L. F., Daffner, K. R., and Schacter, D. L. (2004). Memory and emotions for the september 11, 2001, terrorist attacks in patients with Alzheimer's disease, patients with mild cognitive impairment, and healthy older adults. *Neuropsychology* 18, 315–327.
- Budson, A. E., Todman, R. W., Chong, H., Adams, E. H., Kensinger, E. A., Krangel, T. S., and Wright, C. I. (2006). False recognition of emotional word lists in aging and Alzheimer disease. *Cogn. Behav. Neurol.* 19, 71–78.
- Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H. J., and McGaugh, J. L. (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature* 377, 295–296.
- Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D., Wu, J., and McGaugh, J. L. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 8016–8021.
- Cahill, L., and McGaugh, J. L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci.* 21, 294–299.
- Cavedo, E., Boccardi, M., Ganzola, R., Canu, E., Beltramello, A., Caltagirone, C., Thompson, P. M., and Frisoni, G. B. (2011). Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. *Neurology* 76, 727–733.
- Cohen, N., and Henik, A. (2012). Do irrelevant emotional stimuli impair or improve executive control? *Front. Integr. Neurosci.* 6:33. doi:10.3389/fnint.2012.00033.
- Cuenod, C. A., Denys, A., Michot, J. L., Jehenson, P., Forette, F., Kaplan, D., Syrota, A., and Boller, F. (1993). Amygdala atrophy in Alzheimer's disease. An in vivo magnetic resonance imaging study. *Arch. Neurol.* 50, 941–945.
- de Vanssay-Maigne, A., Noulhiane, M., Devauchelle, A. D., Rodrigo, S., Baudoin-Chial, S., Meder, J. F., Oppenheim, C., Chiron, C., and Chassoux, F. (2011). Modulation of encoding and retrieval by recollection and familiarity: mapping the medial temporal lobe networks. *Neuroimage* 58, 1131–1138.
- Debiec, J., Diaz-Mataix, L., Bush, D. E., Doyere, V., and Ledoux, J. E. (2010). The amygdala encodes specific sensory features of an aversive reinforcer. *Nat. Neurosci.* 13, 536–537.
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., and Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 11, 379–386.
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Bates, J. F., Atiya, M., Killiany, R. J., Greve, D. N., Dale, A. M., Stern, C. E., Blacker, D., Albert, M. S., and Sperling, R. A. (2004). Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann. Neurol.* 56, 27–35.
- Dolcos, F., Labar, K. S., and Cabeza, R. (2005). Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 2626–2631.
- DSM-IV. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edn. Washington: American Psychiatric Association.
- Ebner, N. C., Johnson, M. K., and Fischer, H. (2012). Neural mechanisms of reading facial emotions in young and older adults. *Front. Psychol.* 3:223. doi:10.3389/fpsyg.2012.00223
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., and Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 123–152.
- Fleming, K., Kim, S. H., Doo, M., Maguire, G., and Potkin, S. G. (2003). Memory for emotional stimuli in patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 18, 340–342.
- Gallo, D. A., Foster, K. T., Wong, J. T., and Bennett, D. A. (2010). False recollection of emotional pictures in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 48, 3614–3618.
- García-Rodríguez, B., Fusari, A., Rodríguez, B., Hernández, J. M., and Ellgring, H. (2009). Differential patterns of implicit emotional processing in Alzheimer's disease and healthy aging. *J. Alzheimers Dis.* 18, 541–551.
- Gardiner, J. M., Ramponi, C., and Richardson-Klavehn, A. (1998). Experiences of remembering, knowing, and guessing. *Conscious. Cogn.* 7, 1–26.
- Grady, C. L., Furey, M. L., Pietrini, P., Horwitz, B., and Rapoport, S. I. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain* 124, 739–756.
- Hamann, S. B., Cahill, L., McGaugh, J. L., and Squire, L. R. (1997). Intact enhancement of declarative memory for emotional material in amnesia. *Learn. Mem.* 4, 301–309.
- Hamann, S. B., Monarch, E. S., and Goldstein, F. C. (2000). Memory enhancement for emotional stimuli is impaired in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 14, 82.
- Hamann, S., Monarch, E. S., and Goldstein, F. C. (2002). Impaired fear conditioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 40, 1187–1195.
- Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 5, 394–400.
- Herzog, A. G., and Kemper, T. L. (1980). Amygdaloid changes in aging and dementia. *Arch. Neurol.* 37, 625–629.
- Hoefler, M., Allison, S. C., Schauer, G. F., Neuhaus, J. M., Hall, J., Dang, J. N., Weiner, M. W., Miller, B. L., and Rosen, H. J. (2008). Fear conditioning in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Brain* 131, 1646–1657.
- Horinek, D., Varjassyova, A., and Hort, J. (2007). Magnetic resonance analysis of amygdalar volume in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry* 20, 273–277.
- Ikeda, M., Mori, E., Hirono, N., Imamura, T., Shimomura, T., Ikejiri, Y., and Yamashita, H. (1998). Amnesic people with Alzheimer's disease who remembered the Kobe earthquake. *Br. J. Psychiatry* 172, 425–428.
- Jack, C. R. Jr. (1997). Medial temporal lobe volumetrics in traumatic brain injury. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 18, 25–28.
- Jack, C. R. Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Tangalos, E. G., Smith, G. E., Ivnik, R. J., and Kokmen, E. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 49, 786–794.
- Kalenzaga, S., Bugaiska, A., and Clarys, D. (2012). Self-reference effect and autoegetic consciousness in Alzheimer disease: evidence for a persistent affective self in dementia patients. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* (in press).
- Kazui, H., Mori, E., Hashimoto, M., and Hirono, N. (2003). Enhancement of declarative memory by emotional arousal and visual memory function in Alzheimer's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 15, 221–226.
- Kazui, H., Mori, E., Hashimoto, M., Hirono, N., Imamura, T., Tanimukai, S., Hanihara, T., and Cahill, L. (2000). Impact of emotion on memory. Controlled study of the influence of emotionally charged material on declarative memory in Alzheimer's disease. *Br. J. Psychiatry* 177, 343–347.
- Kensinger, E. A. (2006). *Remembering Emotional Information: Effects of Aging and Alzheimer's Disease*. Hauppauge, NY: Nova Science.
- Kensinger, E. A., Anderson, A., Growdon, J. H., and Corkin, S. (2004). Effects of alzheimer disease on memory for verbal emotional information. *Neuropsychologia* 42, 791–800.
- Kensinger, E. A., Brierley, B., Medford, N., Growdon, J. H., and Corkin, S. (2002). Effects of normal aging and Alzheimer's disease on emotional memory. *Emotion* 2, 118–134.
- Killiany, R. J., Moss, M. B., Albert, M. S., Sandor, T., Tieman, J., and Jolesz, F. (1993). Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 50, 949–954.
- Kilpatrick, L., and Cahill, L. (2003). Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. *Neuroimage* 20, 2091–2099.
- Klein-Koerkamp, Y., Beaudoin, M., Baci, M., and Hot, P. (2012). Emotional decoding abilities in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* (in press).
- Krasuski, J. S., Alexander, G. E., Horowitz, B., Daly, E. M., Murphy, D. G., Rapoport, S. I., and Schapiro, M. B. (1998). Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol. Psychiatry* 43, 60–68.
- Labar, K. S., and Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 54–64.
- Labar, K. S., Torpey, D. C., Cook, C. A., Johnson, S. R., Warren, L. H., Burke, J. R., and Welsh-Bohmer, K. A. (2005). Emotional enhancement of perceptual priming is preserved in aging and early-stage Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 43, 1824–1837.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., and Cuthbert, B. N. (1999). *International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings*. Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Ledoux, J. E. (1992). Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2, 191–197.

- Ledoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 155–184.
- Lehericy, S., Baulac, M., Chiras, J., Pierot, L., Martin, N., Pillon, B., Deweer, B., Dubois, B., and Marsault, C. (1994). Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *Am. J. Neuroradiol.* 15, 929–937.
- Mandler, G. (1980). Recognizing: the judgment of previous occurrence. *Psychol. Rev.* 87, 252.
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 897–931.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 1–28.
- McGaugh, J. L., Cahill, L., and Roozendaal, B. (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 13508–13514.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34, 939–944.
- Mizuno, K., Wakai, M., Takeda, A., and Sobue, G. (2000). Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease: an MRI volumetric and memory assessment study. *J. Neurol. Sci.* 173, 18–24.
- Moayeri, S. E., Cahill, L., Jin, Y., and Potkin, S. G. (2000). Relative sparing of emotionally influenced memory in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 11, 653–655.
- Mori, E., Ikeda, M., Hirono, N., Kitagaki, H., Imamura, T., and Shimomura, T. (1999). Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 156, 216–222.
- Mori, E., Yoneda, Y., Yamashita, H., Hirono, N., Ikeda, M., and Yamadori, A. (1997). Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: an MRI volumetric study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 63, 214–221.
- Nashiro, K., and Mather, M. (2011). Effects of emotional arousal on memory binding in normal aging and Alzheimer's disease. *Am. J. Psychol.* 124, 301–312.
- Nieuwenhuis-Mark, R. E., Schalk, K., and De Graaf, N. (2009). Free recall and learning of emotional word lists in very elderly people with and without dementia. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 24, 155–162.
- Ochsner, K. N. (2000). Are affective events richly recollected or simply familiar? The experience and process of recognizing feelings past. *J. Exp. Psychol. Gen.* 129, 242–261.
- Perrin, M., Henaff, M. A., Padovan, C., Faillenot, I., Merville, A., and Krolak-Salmon, P. (2012). Influence of emotional content and context on memory in mild Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 29, 817–826.
- Pessoa, L., and Adolphs, R. (2010). Emotion processing and the amygdala: from a “low road” to “many roads” of evaluating biological significance. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 773–783.
- Petersen, R. C., Jack, C. R. Jr., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Boeve, B. F., and Kokmen, E. (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 54, 581–587.
- Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 198–202.
- Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu. Rev. Psychol.* 57, 27–53.
- Phelps, E. A., and LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 48, 175–187.
- Poulin, S. P., Dautoff, R., Morris, J. C., Barrett, L. F., and Dickerson, B. C. (2011). Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res.* 194, 7–13.
- Quoniam, N., Ergis, A. M., Fossati, P., Peretz, I., Samson, S., Sarazin, M., and Allilaire, J. F. (2003). Implicit and explicit emotional memory for melodies in Alzheimer's disease and depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 999, 381–384.
- Rosenbaum, R. S., Furey, M. L., Horwitz, B., and Grady, C. L. (2010). Altered connectivity among emotion-related brain regions during short-term memory in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 31, 780–786.
- Satler, C., Garrido, L. M., Sarmiento, E. P., Leme, S., Conde, C., and Tomaz, C. (2007). Emotional arousal enhances declarative memory in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand.* 116, 355–360.
- Satler, C., Uribe, C., Conde, C., Da-Silva, S. L., and Tomaz, C. (2009). Emotion processing for arousal and neutral content in Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimers Dis.* 1–6.
- Schacter, D. L., and Badgaiyan, R. D. (2001). Neuroimaging of priming: new perspectives on implicit and explicit memory. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 10, 1.
- Schultz, R., De Castro, C., and Bertolucci, P. (2009). Memory with emotional content, brain amygdala and Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand.* 120, 101–110.
- Scott, S. A., Dekosky, S. T., and Scheff, S. W. (1991). Volumetric atrophy of the amygdala in Alzheimer's disease: quantitative serial reconstruction. *Neurology* 41, 351–356.
- Scott, S. A., Dekosky, S. T., Sparks, D. L., Knox, C. A., and Scheff, S. W. (1992). Amygdala cell loss and atrophy in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 32, 555–563.
- Sergerie, K., Lepage, M., and Armony, J. L. (2005). A face to remember: emotional expression modulates prefrontal activity during memory formation. *Neuroimage* 24, 580–585.
- Simic, G., Kostovic, I., Winblad, B., and Bogdanovic, N. (1997). Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.* 379, 482–494.
- Skinner, E. I., and Fernandes, M. A. (2007). Neural correlates of recollection and familiarity: a review of neuroimaging and patient data. *Neuropsychologia* 45, 2163–2179.
- Smith, M. C. (1995). Facial expression in mild dementia of the Alzheimer type. *Behav. Neurol.* 8, 149–156.
- Sundstrom, M. (2011). Modeling recall memory for emotional objects in Alzheimer's disease. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* 18, 396–413.
- Talarico, J. M., Labar, K. S., and Rubin, D. C. (2004). Emotional intensity predicts autobiographical memory experience. *Mem. Cognit.* 32, 1118–1132.
- Tranel, D., and Hyman, B. T. (1990). Neuropsychological correlates of bilateral amygdala damage. *Arch. Neurol.* 47, 349–355.
- Tsuchiya, K., and Kosaka, K. (1990). Neuropathological study of the amygdala in presenile Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 100, 165–173.
- Werheid, K., McDonald, R. S., Simmons-Stern, N., Ally, B. A., and Budson, A. E. (2011). Familiar smiling faces in Alzheimer's disease: understanding the positivity-related recognition bias. *Neuropsychologia* 49, 2935–2940.
- Wright, C. I., Dickerson, B. C., Feczko, E., Negeira, A., and Williams, D. (2007). A functional magnetic resonance imaging study of amygdala responses to human faces in aging and mild Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 62, 1388–1395.

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 27 April 2012; paper pending published: 07 July 2012; accepted: 18 August 2012; published online: 14 September 2012.

Citation: Klein-Koerkamp Y, Baciú M and Hot P (2012) Preserved and impaired emotional memory in Alzheimer's disease. *Front. Psychology* 3:331. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00331

This article was submitted to *Frontiers in Emotion Science*, a specialty of *Frontiers in Psychology*.

Copyright © 2012 Klein-Koerkamp, Baciú and Hot. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in other forums, provided the original authors and source are credited and subject to any copyright notices concerning any third-party graphics etc.

## 2. 2. 2. SYNTHÈSE DE L'ÉTUDE 2

Concernant l'influence des émotions sur la mémoire déclarative, malgré les connaissances de l'atrophie précoce de l'amygdale dans la MA, les résultats ont montré au niveau comportemental des éléments très disparates. En effet, il a été montré soit un effet facilitateur (*i.e.*, meilleure performance de rappel du matériel émotionnel comparativement au matériel neutre), soit justement une perte de cet effet. Le fait de pouvoir améliorer les performances mnésiques des patients MA, via les émotions, constitue toutefois une piste thérapeutique privilégiée, puisqu'elle est non médicamenteuse et utilisable à des fins d'entraînements mnésiques et programmes de réhabilitation cognitive. En particulier, ces programmes ont très souvent fait l'objet d'études portant sur du matériel musical (*i.e.*, musicothérapie), auquel il est facilement associé une tonalité émotionnelle (El Haj et al., 2012a; El Haj et al., 2012b).

Les études ayant investigué la corrélation entre volume amygdalien et l'influence des émotions sur les performances de mémoire déclarative ont également montré des éléments discordants (Tableau 4). En effet, certaines études ont montré une corrélation entre le volume de l'amygdale à droite, et les scores de mémoire émotionnelle chez les patients MA, même lorsque il est contrôlé dans l'analyse, le volume de l'hippocampe (Perrin et al., 2012) ou les scores de mémoire « purs » (Mori et al., 1999), suggérant ainsi une certaine spécificité de la structure amygdalienne dans la mémoire émotionnelle. Or, une autre étude a montré chez les patients MA, une corrélation entre les scores de rappel des images plaisantes et le volume de l'hippocampe ainsi qu'une corrélation entre le volume de l'amygdale droit et les scores de rappels de stimuli neutres (Schultz et al., 2009), questionnant cette fois-ci la spécificité de la structure amygdalienne pour l'émotion. Enfin, la dernière étude a montré des éléments totalement opposés entre le groupe contrôle et les patients « Alzheimer » (Landre et al., 2013).



Landré et al., 2013	Comportement: MA: pas d'effet facilitateur Corrélation: MA: H et A droit avec effet facilitateur Comportement: PA: effet facilitateur Corrélation: PA: pas de corrélation ni H ni A
Mori et al., 1999	Comportement: MA: effet facilitateur Corrélation: MA: A avec score de rappel émotionnel bruts, lorsque ICV, MMSE, CDR, score Wechsler contrôlé
Perrin et al., 2012	Comportement: MA: effet facilitateur Corrélation: MA: A droit avec score de rappel émotionnel bruts lorsque volume H en covariable
Schultz et al., 2009	Comportement: MA: effet facilitateur Comportement: PA: effet facilitateur Corrélation: MA: A droit avec score stimuli neutres bruts Corrélation: MA: H avec score stimuli neutres bruts Corrélation: MA: H avec score stimuli plaisants bruts Corrélation: PA: pas de corrélation ni H ni A bruts

**Tableau 4: Synthèse des résultats corrélationnels entre l'effet des émotions sur la mémoire déclarative et l'atteinte amygdalienne dans la MA.**

MA : patients atteints de la Maladie d'Alzheimer, PA : Personnes âgées, H : volume hippocampique, A : volume amygdalien, ICV : volume intracrânien total, MMSE : Mini Mental State Examination, CDR : Clinical Dementia Rating Score.

En résumé, l'ensemble des données issues de l'influence des émotions sur la mémoire déclarative dans la MA reste difficilement interprétable, en particulier les études corrélationnelles entre volumes et résultats comportementaux. En effet, la population MA est déjà touchée sur le plan mnésique. Ainsi, regarder l'effet de l'atteinte de l'amygdale sur la mémoire émotionnelle soulève le problème de l'existence probable de variables confondues, permettant difficilement de conclure quant à l'existence d'un trouble de l'émotion au sens strict. La preuve en est, que le nombre d'études rapportant des effets facilitateurs ou, à l'inverse, des pertes de cet effet émotionnel sur les performances de mémoire déclarative est grossièrement équivalent dans la littérature. A l'avenir, ces résultats suggèrent qu'il devra être nécessaire de chercher à dissocier l'« émotion » de la « mémoire », afin de pouvoir apporter des éléments de réponse quant à un trouble ou non de l'émotion, non confondu avec les troubles mnésiques.

L'étude de l'influence de l'émotion sur la mémoire non-déclarative, semble plus appropriée pour faire la distinction entre processus mnésiques et processus émotionnels puisque cette forme de mémoire serait moins touchée dans la MA. En particulier, les études portant sur le conditionnement à la peur sont les plus pertinentes, puisqu'elles sont sensibles spécifiquement à l'activité amygdalienne. Deux études se sont intéressées à cette forme d'apprentissage dans la MA (Hamann et al., 2002a; Hoefer et al., 2008). Ces deux études ont montré un déficit dans

l'acquisition de la réponse conditionnée. Toutefois, ce déficit ne corrèle pas avec le volume de l'amygdale des patients MA (Hoefer et al., 2008). Le conditionnement à la peur, qui est un processus amygdalo-dépendant, serait donc faiblement sensible à l'atteinte anatomique de l'amygdale présente dans la MA. En effet, il n'a pas toujours été rapporté dans la MA une parfaite linéarité entre l'atrophie d'une structure cérébrale, son hypo-fonctionnalité et des troubles au niveau comportemental. Ainsi, des régions telles que l'hippocampe, présentant des lésions anatomiques importantes, en lien avec les déficits mnésiques, ne semblent pas pour autant hypo-fonctionnelles dans les phases pré-déméntielle de la maladie (Dickerson et al., 2001). Au niveau de l'amygdale, une activation plus importante a également été rapportée chez des patients MA comparativement à des sujets sains (Wright et al., 2007). L'ensemble de ces données suggère donc, l'apparition de changements au niveau d'un réseau fonctionnel complexe, où des mécanismes compensatoires ne sont pas à exclure dans les processus faisant intervenir conjointement la mémoire et les émotions.

En conclusion de notre étude, la mémoire émotionnelle implique deux grands types de processus, essentiellement soutenus par l'hippocampe et l'amygdale, dont une partie est associée à la mémoire, touchée dans la MA, et une autre partie associée à l'émotion, où peu d'éléments sont connus dans la MA. L'investigation de la mémoire émotionnelle dans la MA pose donc la question de la répercussion de l'atteinte double de l'hippocampe et de l'amygdale sur la mémoire émotionnelle. L'étude de la mémoire émotionnelle, nous semble ainsi une piste peu prometteuse pour spécifiquement s'intéresser aux répercussions de l'atteinte anatomique amygdalienne dans la MA. Il nous semble en revanche plus pertinent d'évaluer au préalable, si les patients présentent des troubles liés à l'émotion seule.

Dans la prochaine partie, nous nous intéresserons à démontrer s'il existe dans la MA des déficits lié au décodage explicite de l'émotion, comme cela est décrit dans les études portant sur les patients lésés aux amygdales. Ainsi, il est essentiel d'évaluer si le processus de décodage des émotions est affecté en premier lieu, et cela avant d'investiguer d'autres « conséquences » émotionnelles telles que des troubles comportementaux, la régulation défaillante des émotions ou encore des troubles de l'influence des émotions au niveau d'autres fonctions cognitives. Pour cela, nous rechercherons dans la prochaine partie, s'il existe une altération initiale des capacités de décodage émotionnel dans la MA. Ces processus ont été fréquemment utilisés en clinique, en particulier dans les études d'Adolphs et collaborateurs auprès de patients présentant des lésions sélectives aux amygdales.

## 2. 3. DÉCODAGE EXPLICITE DES ÉMOTIONS DANS LA MA

Le décodage des émotions a été très largement exploré dans la MA (Figure 15). Les études ayant mesuré ce processus ont évalué la faculté des patients à identifier et interpréter correctement, et ce de manière explicite, la signification émotionnelle d'un stimulus présenté. Le succès d'interprétation de la signification émotionnelle, contribuant également au maintien des relations interpersonnelles ainsi qu'au bien-être de l'individu (Carton et al., 1999) est une préoccupation majeure des thérapies et de l'adaptabilité des prises en charge du patient « Alzheimer » (Harwood et al., 2000; Phillips et al., 2009).

De manière opérationnelle, les auteurs ont évalué les capacités de décodage émotionnel en mesurant les performances des patients à identifier correctement l'émotion exprimée sur la base de visages ou plus largement au niveau de scènes. Différentes modalités ont été explorées telles que la modalité visuelle, auditive ou encore audio-visuelle. Malgré une certaine hétérogénéité des résultats, les revues récentes suggèrent un déficit d'identification des expressions faciales émotionnelles dans la MA (Chaby et Narme, 2009; McLellan et al., 2008) ou dans les TCL (McCade et al., 2011). Les déficits de décodage des émotions a conduit les auteurs à s'interroger sur plusieurs éléments qui pourraient expliquer leur présence chez les patients :

- Est-ce que ces déficits témoignent de troubles dans l'expérience émotionnelle ?
- Est-ce que ces déficits sont reliés à l'existence des déficits cognitifs caractéristiques de la MA?
- Est-ce que ces déficits sont spécifiques ou sélectifs à une tâche, une émotion, un type de stimulus donné?
- Est-ce que l'état affectif ou troubles comportementaux (*e.g.*, patient dépressif) influence les performances de décodage émotionnel ?

### 2. 3. 1. UNE INCAPACITÉ À DÉCODER LES ÉMOTIONS LIÉES À UNE PERTURBATION DE L'EXPÉRIENCE ÉMOTIONNELLE DANS LA MA?

Pour évaluer l'expérience émotionnelle, les auteurs ont mesuré le ressenti des patients après une induction émotionnelle en comparant ce ressenti à celui des sujets contrôles (Figure 15 : expérience émotionnelle, 6% des études totales). Ce ressenti se mesure par l'émotion que les patients rapportent explicitement sur une échelle (*e.g.*, valence, activation émotionnelle) ou expriment eux-mêmes par les mimiques faciales. L'émotion ressentie chez les patients MA s'avère être relativement préservée que ce soit sur les échelles auto-rapportées (Asplund et al., 1995; Burton et Kaszniak, 2006; Henry et al., 2009; Mograbi et al., 2012b; Smith, 1995) ou sur des mesures d'expressivités faciales (Burton et Kaszniak, 2006; Guaita et al., 2009; Henry et al., 2009; Magai et al., 1996; Mograbi et al., 2012b; Smith, 1995). Ainsi, dans la MA, le fait de décoder de manière erronée les émotions pourrait être indépendant de la faculté à pouvoir ressentir initialement l'émotion. Ce résultat rappelle celui décrit dans les études d'Anderson et

collaborateurs (2000) et Calder et collaborateurs (1996) portant sur des patients présentant des atteintes sélectives de l'amygdale. Ces patients cérébro-lésés dans l'amygdale possédaient le même type de profil que celui montré pour les patients MA. Plusieurs hypothèses explicatives ont été proposées dans le cadre de la MA. Le caractère automatique de l'expressivité faciale (Ekman et al., 1988; Ekman et O'Sullivan, 2006) pourrait être un processus préservé chez les patients (Mograbi et al., 2012a). En ce qui concerne la préservation du ressenti sur les échelles auto-rapportées, elle pourrait résulter de la multi-modalité des stimuli utilisés dans les tâches mesurant cette capacité. En effet, il s'agit très souvent de films permettant l'intégration de diverses sources d'informations (*i.e.*, visuelles et auditives) suffisamment génératrices d'un ressenti émotionnel (Henry et al., 2009; Henry et al., 2008; Mograbi et al., 2012a). Toutefois, l'utilisation de ce type de stimuli dans la MA entraînerait tout de même des déficits dans les tâches de décodage émotionnel (Koff et al., 1999).

La composante reliée au vécu « propre » de l'émotion serait ainsi distincte de la composante liée au décodage émotionnel, puisque ressentir « normalement » (*i.e.*, comparé à un groupe témoins) l'émotion, n'implique pas de la décoder correctement pour les patients MA. Similairement, comme nous l'avons vu dans la partie 1.3 de ce chapitre, ressentir les émotions pourrait se produire en dépit d'atteintes massives de l'amygdale, or pouvoir les décoder requerrait la structure intacte (Anderson et al., 2000 ; Calder et al., 1996). Dans la MA, exprimer ou ressentir l'émotion pourrait se détacher des processus liés au décodage des émotions par la composante cognitive engagée, celle-ci étant plus forte dans les tâches d'identification comparativement aux tâches où il est évalué l'expressivité émotionnelle du patient ou demandé de rapporter son ressenti propre.

## 2. 3. 2. INFLUENCE DES TROUBLES COGNITIFS DANS LES PERFORMANCES DE DÉCODAGE ÉMOTIONNEL

Les processus sous-tendant le décodage des émotions impliquent une large gamme de composantes cognitives. Par exemple, décoder la signification émotionnelle d'un visage implique des processus visuo-spatiaux ; donner le nom d'une émotion fait appel à des capacités d'accès à l'étiquette verbale et donc des processus langagiers (Albert et al., 1991). Ainsi, bien que les tâches émotionnelles couramment utilisées dans le décodage émotionnel impliquent une compréhension de la signification émotionnelle du stimulus présenté, les tâches se distinguent essentiellement en deux catégories, l'une faisant appel majoritairement à des capacités visuo-spatiales, l'autre faisant plus appel aux composantes exécutives de décision verbale (Phillips et al., 2009). L'existence de déficits dans le décodage émotionnel chez les patients MA pourrait ainsi être associée à un ou plusieurs déficits de ces diverses composantes cognitives qui pourraient interférer dans la réussite de la tâche de décodage. C'est ainsi que plusieurs auteurs

ont suggéré que les déficits de décodage étaient dus aux troubles cognitifs et non à un déficit de la composante émotionnelle (Albert et al., 1991; Bucks et Radford, 2004; Burnham et Hogervorst, 2004; Cadieux et Greve, 1997; Freedman et al., 2013; Henry et al., 2008; Koff et al., 1999). Pour avancer cela, les auteurs ont mesuré les différences de performances (entre sujets « Alzheimer » et sujets âgés sains) en contrôlant les déficits cognitifs des patients. Lorsque les auteurs ont contrôlé le statut cognitif global (*e.g.*, MMSE), les différences significatives ont été éliminées pour certaines tâches (Bucks et Radford, 2004) ou certaines émotions (Henry et al., 2008), ou pour l'ensemble des tâches et émotions (Freedman et al., 2013).

Ceci suggère que, dans certaines conditions, les différences entre populations s'expliquent essentiellement par les déficits cognitifs caractéristiques des patients « Alzheimer », et que lorsqu'ils sont pris en compte statistiquement dans l'analyse, les patients ne se différencient plus des contrôles en matière de décodage émotionnel. De la même façon, certains auteurs ont contrôlé pour des fonctions cognitives plus spécifiques, suggérées comme étant impliquées dans la réussite de la tâche. Ainsi, des auteurs ont montré que les patients « Alzheimer » ne traitent pas visuellement les stimuli de la même façon que les sujets contrôles (LaBar et al., 2000; Ogrocki et al., 2000). En particulier, la région des yeux serait sous-explorée chez les patients MA (Ogrocki et al., 2000). Les études ayant contrôlé ces capacités de traitement perceptif ont éliminé encore une fois les différences significatives entre population contrôle et « Alzheimer », en particulier dans la modalité visuelle, pour des tâches appelant fortement les composantes visuo-spatiales telles que des tâches de discrimination ou de correspondance (*i.e.*, en anglais « *matching* ») (Albert et al., 1991; Cadieux et Greve, 1997; Phillips et al., 2009). De la même façon, des études ayant contrôlé les fonctions langagières et exécutives des patients (par le Boston Naming Test par exemple), montrent que les différences significatives entre populations s'atténuent ou s'éliminent pour des tâches liées à l'association d'une émotion avec la dénomination ou la lecture d'une étiquette verbale émotionnelle (*i.e.*, tâche de sélection ou dénomination) (Albert et al., 1991; Testa et al., 2001). Toutefois, si les déficits cognitifs semblent témoigner de différences entre populations saine et « Alzheimer », ceci n'est pas montré systématiquement dans toutes les études (Allender et Kaszniak, 1989; Hargrave et al., 2002). Ces deux études comportementales soulignent un pattern d'atteintes émotionnelles « pures » qui ne se limite pas aux atteintes cognitives, puisqu'après le contrôle statistique de ces dernières, il reste un déficit significatif dans le décodage des émotions des patients « Alzheimer » en comparaison à des sujets « contrôles ». De plus, un pattern d'activations cérébrales serait lui aussi caractéristique de cette composante de décodage émotionnel « pur ». En effet, l'équipe de Staff et collaborateurs (2011) a mis en évidence une corrélation entre le débit sanguin cérébral de régions frontales supérieures et les performances de décodage émotionnel chez les patients MA. Ces performances, après contrôle des déficits cognitifs et visuo-spatiaux, restent associées

avec un débit sanguin significativement plus important dans cette région frontale postérieure, soulignant le caractère spécifique de la composante émotionnelle (Staff et al., 2011).

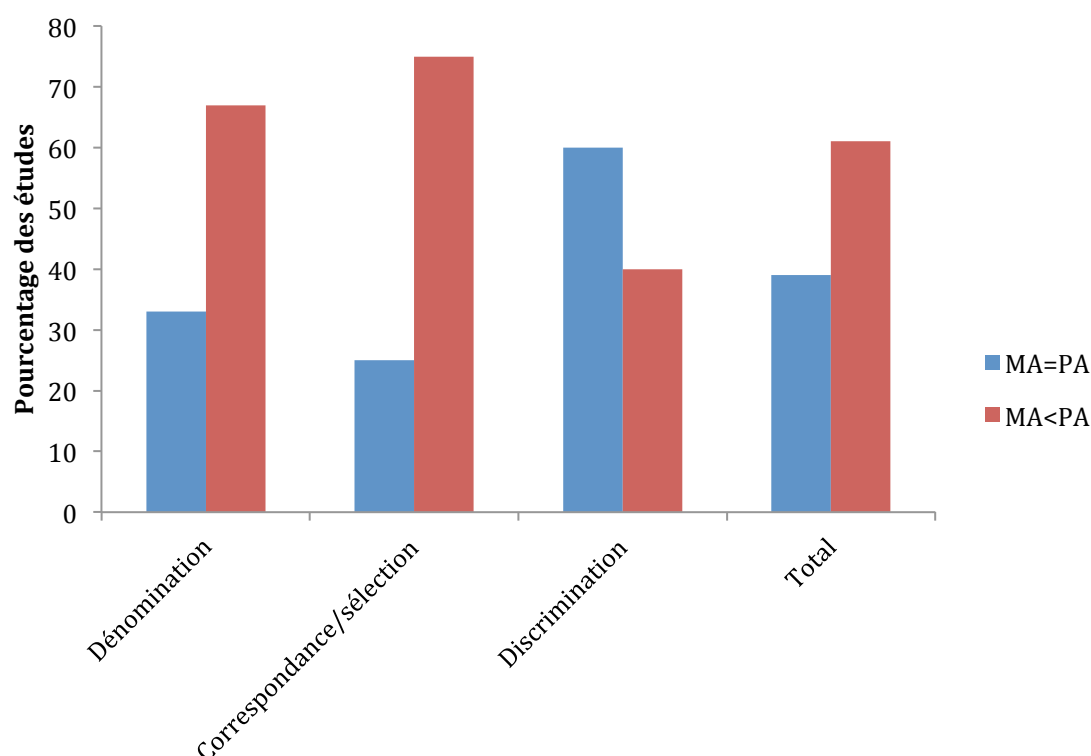
Par ailleurs, l'étude de Staff et collaborateurs (2011) a montré l'existence d'une forte corrélation entre les performances de décodage émotionnel et les performances visuo-spatiales et non avec les scores mesurant l'état cognitif. Ainsi, le débit sanguin corrèle également avec les performances visuo-spatiales mais pas les scores mesurant le niveau cognitif global (*i.e.*, ADAS cognitif score) (Staff et al., 2011). Ce résultat est à souligner puisqu'il témoigne d'une non-linéarité entre la présence de moins bonnes performances dans le décodage émotionnel et l'évolution de l'état de sévérité de la maladie. Ce résultat n'est pas un élément isolé, puisque de nombreuses études n'ont pas mis en évidence de relation entre le niveau cognitif global (*e.g.*, mesuré par le MMSE) et les scores de décodage émotionnel (Ogrocki et al., 2000; Phillips et al., 2009; Roberts et al., 1996; Shimokawa et al., 2000; Taler et al., 2008) ou l'ont cependant montré, mais uniquement pour certaines tâches (Bucks et Radford, 2004; Koff et al., 1999; Roudier et al., 1998).

En résumé, les études sont très hétérogènes concernant l'existence ou non d'un déficit émotionnel (partiellement) distinct des troubles cognitifs dans la MA. Au regard de la littérature, nous faisons l'hypothèse qu'en plus du statut cognitif, d'autres éléments pourraient être à l'origine d'écarts de performances entre sujets âgés et « Alzheimer ». Parmi ces éléments, un exemple pourrait être le type d'émotion considéré. En effet, nous faisons l'hypothèse que des différences de performances entre sujets contrôles et patients pourraient être plus importantes lorsque la tâche consiste à décoder l'émotion de peur comparativement aux autres émotions, en lien avec notre hypothèse d'atteinte amygdalienne.

### 2. 3. 3. EXISTENCE DE VARIABILITÉS MÉTHODOLOGIQUES

Comme le témoigne la Figure 17 tiré de McLellan (2008), selon la tâche considérée, il existe une certaine hétérogénéité quant à la préservation ou non des capacités de décodage émotionnel dans la MA. Pour toute tâche considérée, seules 60% des études montrent un déficit de ces capacités dans la MA. Le déficit semble concerner majoritairement les tâches de sélection et correspondance ainsi que les tâches de dénomination, alors que des processus de discrimination émotionnelle semblent moins touchés. Toutefois, la limite de cette étude est qu'elle porte uniquement sur les visages. Les émotions se véhiculent par d'autres indices, concernant d'autres modalités sensorielles comme par exemple, la modalité auditive qui a concerné les études portant sur la prosodie émotionnelle (Horley et al., 2010; Roberts et al., 1996; Taler et al., 2008; Testa et al., 2001). D'autres études se sont intéressées aux indices émotionnels fournissant un contexte plus large tel que les dessins, les scènes visuelles, les

histoires auditives, ou encore les histoires audiovisuelles (*i.e.*, films) (Albert et al., 2011; Henry et al., 2008; Koff et al., 1999). Une autre limite de l'étude de McLellan et collaborateurs (2008) est qu'elle est uniquement qualitative et donc, purement descriptive. Cette étude ne fournit donc aucun indice quantifiant le déficit émotionnel des patients MA. L'amygdale étant souvent associée au traitement de l'émotion de peur, déterminer quantitativement si le déficit de décodage des patients est plus important pour cette émotion comparé aux autres émotions, serait une preuve supplémentaire quant à la sélectivité de cette structure dans le traitement de la peur.



**Figure 17: Pourcentage des études montrant un déficit significatif (MA<PA) ou une préservation (MA=PA) du décodage émotionnel d'expressions faciales dans la MA en fonction des tâches considérées.**

PA = personnes âgées, MA= patients « Alzheimer ».

#### 2. 3. 4. IMPLICATION DES TROUBLES COMPORTEMENTAUX DANS LES DÉFICITS DE RECONNAISSANCE ÉMOTIONNELLE

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle la présence de troubles comportementaux pourrait être la conséquence d'un déficit plus grand dans le décodage des émotions (Fernandez-Duque et Black, 2005; Roberts et al., 1996; Testa et al., 2001). En particulier la dépression, fréquemment rapportée dans la MA module les capacités à décoder correctement l'émotion (Kohler et al., 2011; Roberts et al., 1996). Cependant, encore une fois, ceci n'a pas été testé à plus grande échelle.

En résumé, de nombreuses interrogations restent en suspens quant à l'existence d'un déficit de reconnaissance des émotions dans la MA. Il n'existe à ce jour, aucune synthèse mesurant ou quantifiant la force du déficit représentatif de la capacité des patients MA à décoder les émotions, que ce soit au niveau d'un déficit global, ou au niveau plus précis de certains types de tâche, stimulus ou encore émotion. En effet, l'ampleur du déclin pourrait s'expliquer par des aspects méthodologiques (*e.g.*, le traitement de la peur serait plus touché). La capacité à décoder les émotions pourraient être aussi dépendante des aspects caractéristiques du sujet « Alzheimer », telles que le statut cognitif et l'état comportemental (selon la définition donnée dans le Chapitre 1, partie 1.3).

### 2. 3. 5. **ETUDE 3** : DÉCODAGE DES ÉMOTIONS DANS LA MA

Afin de déterminer s'il existe ou non un déficit de décodage des émotions dans la MA, il nous semble nécessaire de quantifier l'importance des atteintes décrites dans la littérature jusqu'à aujourd'hui. Un outil intéressant, permettant une telle quantification rigoureuse, est la méta-analyse. Nous avons donc entrepris de réaliser ce type d'analyse statistique sur l'ensemble des études explorant les capacités de décodage des émotions dans la MA, dans le but de répondre aux interrogations citées ci-dessus. Le premier objectif est de comparer quantitativement les performances globales des patients « Alzheimer » à celles des patients contrôles sur les capacités de décodage des émotions. Les sujets contrôles sont des personnes âgées saines pour qui il n'y a pas de différences significatives quant à l'âge avec la population « Alzheimer ». Ainsi, le but sera de calculer dans un premier temps, une taille d'effet globale des différences de performances entre personnes âgées saines et « Alzheimer », cette taille d'effet représentera donc la taille du déficit. Dans un second temps, nous analyserons si la taille d'effet est modulée par des facteurs méthodologiques tels que le type de tâche, l'émotion ou encore les stimuli considérés. Ainsi, les tâches de discrimination devraient être moins touchées que les autres (McLellan et al., 2008). De plus, un déficit plus important est attendu pour les tâches impliquant des stimuli présentés dans une seule modalité sensorielle (*e.g.*, visages), alors qu'à l'inverse des stimuli plus riches en quantité d'indices fournis (*e.g.*, scènes visuelles) seraient moins susceptibles de montrer un déficit. Enfin, selon le type d'émotions, un déficit plus important devrait apparaître pour l'émotion de peur relativement aux autres émotions.

Le second objectif de notre méta-analyse sera de dresser un bilan concernant l'influence cognitive et comportementale sur les déficits émotionnels rapportés dans cette pathologie. Lorsque l'on parlera de l'influence cognitive, nous excluons les influences d'ordres mnésiques, pour les raisons détaillées dans la synthèse de l'étude 1. En accord avec cela, dans notre méta-analyse, nous n'avons inclus que les rapports présentant une expérimentation où le sujet devait



répondre immédiatement après ou pendant la présentation du stimulus, réduisant ainsi toute sollicitation mnésique. Nous faisons l'hypothèse selon laquelle les déficits cognitifs contribueraient significativement aux déficits émotionnels. L'**Expérience 3** est décrite en détail dans l'article figurant ci-dessous.

## **Emotional decoding abilities in Alzheimer's Disease: A meta-analysis**

**Yanica Klein-Koerkamp**<sup>1,4</sup>, Marine Beaudoin<sup>2,4</sup>, Monica Baciú<sup>1,3</sup>, Pascal Hot<sup>1,4</sup>

- 1- Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, CNRS UMR-5105, Grenoble, France
- 2- Laboratoire Inter-Universitaire de Psychologie, Chambéry, France
- 3- Université Pierre Mendès France, BP 47, 38040 Grenoble Cedex 9, France
- 4- Université de Savoie, BP 1104, 73011 Chambéry Cedex, France

### **Abstract**

Studies on emotional processing in Alzheimer's Disease (AD) have reported abnormalities in emotional decoding. However, it remains unclear whether the impairment depends on a general cognitive decline that characterizes these patients or is an independent deficit. We conducted a comprehensive meta-analysis of existing studies that compared AD patients with age-matched healthy older adults (HOA) on measures of emotional decoding abilities. Our first goal was to quantify the magnitude of the AD patients' deficit. The second goal was to identify variables that may modulate the deficit, including emotional task design and participants' characteristics. The random-effects model analysis on 212 effect sizes indicated that AD patients showed significant impairment in emotional decoding abilities. This deficit is consistent regardless of the emotional task, stimuli, type of emotion considered, or disease severity. After we controlled for cognitive status, the emotional performance in AD patients was still poorer than that in HOA. The effect size of emotional performance was significantly lower when the cognitive status was considered than when it was not. Thus, our results suggest that impaired emotion processing in AD patients cannot be solely explained by the cognitive deficit. These findings provide evidence that progressive neuropathological changes characterizing the disease could affect emotional processing, which may suggest that clinicians should be sensitive to the emergence of impairments in emotional decoding. Further research that addresses the limitations of existing studies is needed to draw conclusions about methodological issues and the impact of the AD patient's depression symptoms on emotional decoding.

**Key words :** Alzheimer's disease, Emotion, Meta-analysis



# Emotional Decoding Abilities in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis

Yanica Klein-Koerkamp<sup>a,d,\*</sup>, Marine Beaudoin<sup>b,d</sup>, Monica Baciú<sup>a,c</sup> and Pascal Hot<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup>*Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, CNRS UMR-5105, Grenoble, France*

<sup>b</sup>*Laboratoire Inter-Universitaire de Psychologie, Chambéry, France*

<sup>c</sup>*Université Pierre Mendès France, Grenoble Cedex, France*

<sup>d</sup>*Université de Savoie, Chambéry Cedex, France*

Handling Associate Editor: Beatriz Garcia-Rodriguez

Accepted 28 May 2012

**Abstract.** Studies on emotional processing in Alzheimer's disease (AD) have reported abnormalities in emotional decoding. However, it remains unclear whether the impairment depends on a general cognitive decline that characterizes these patients or is an independent deficit. We conducted a comprehensive meta-analysis of existing studies that compared AD patients with age-matched healthy older adults (HOA) on measures of emotional decoding abilities. Our first goal was to quantify the magnitude of the AD patients' deficit. The second goal was to identify variables that may modulate the deficit, including emotional task design and participants' characteristics. The random-effects model analysis on 212 effect sizes indicated that AD patients showed significant impairment in emotional decoding abilities. This deficit is consistent regardless of the emotional task, stimuli, type of emotion considered, or disease severity. After we controlled for cognitive status, the emotional performance in AD patients was still poorer than that in HOA. The effect size of emotional performance was significantly lower when the cognitive status was considered than when it was not. Thus, our results suggest that impaired emotion processing in AD patients cannot be solely explained by the cognitive deficit. These findings provide evidence that progressive neuropathological changes characterizing the disease could affect emotional processing, which may suggest that clinicians should be sensitive to the emergence of impairments in emotional decoding. Further research that addresses the limitations of existing studies is needed to draw conclusions about methodological issues and the impact of the AD patient's depression symptoms on emotional decoding.

**Keywords:** Alzheimer's disease, emotion, meta-analysis

Supplementary data available online: <http://www.j-alz.com/issues/32/vol32-1.html#supplementarydata03>

## INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by neuronal cell loss, neurofibrillary tangles, and senile plaques that first develop within the entorhinal cortex and hippocampus [1]. In

parallel with progressive impairment of global cognitive functions, particularly episodic memory [2], clinical reports suggest massive emotional disturbances [3]. Several authors have hypothesized that emotional disorders may be the expression of a more global emotional processing deficit [4, 5]. This assumption is supported by neuroimaging findings showing an alteration of the emotional brain in AD patients [1, 6–9].

Consequently, an extensive literature this last decade suggests a decline in emotional processing in AD patients [10–18]. Compared with healthy older adults

\*Correspondence to: Yanica Klein Koerkamp, Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (LPNC, UMR CNRS 5105), UFR LLSH, Université de Savoie, Domaine Universitaire de Jacob-Bellecombette, Chambéry Cedex, B.P. 1104 73011, France. Tel.: +33 4 76 82 54 00; Fax: +33 4 76 82 78 34; E-mail: yanica.klein@gmail.com.

(HOA), AD patients are impaired in recognizing emotion, especially facial expressions, as revealed by numerous studies [15, 19, 20]. Although 61% of studies show a deficit of emotion recognition, 39% show similar performances for emotion decoding in AD and in HOA [19]. This discrepancy raises questions about a possible global deficit in emotional decoding abilities in AD. Consequently, the current meta-analysis aims to determine whether there is a deficit in emotional decoding abilities in AD and to identify factors that potentially modulate the deficit. In particular, the influence of such factors related to task design and changes in participant characteristics associated with the disease remain to be better understood.

Traditionally, researchers have investigated the performance of AD patients with tasks such as emotion identification (labeling or naming) [10, 15], discrimination [21], selection, and matching [14, 22, 23], partly by using the Florida Affect Battery (FAB) [24]. Even for a specific type of task, both significant deficits and preserved abilities to decode emotions have been observed among studies (Table 1) [19]. Several cognitive components that are engaged in such emotional decoding tasks are thought to be implicated in the problems with performing these tasks in AD patients [20]. Although most researchers assessed the performance of emotional decoding by using facial stimuli, a wide variety of situations and other stimuli have also been used: cartoon drawings [16], prosody [25], audio-taped stories depicting emotion-provoking situations [26], and videotaped vignettes that include body movements, gestures, faces, and prosody [15, 16]. Thus, emotional decoding abilities have been assessed in visual (e.g., facial expressions) [5, 27], auditory [12, 22], and audiovisual modalities [15]. The variability of emotional stimuli could lead to discrepancies, as some stimuli could be decoded more easily than others. Indeed, stimuli depicting more realistic emotional situations may enrich, both temporally and structurally, the input properties and enhance the perception of emotion [28]. Studies based on emotional decoding from prosody [12] and video clips [15] found that performance was similar in the AD patient group to that in the HOA group, whereas a deficit was observed for decoding tasks in which facial expression was used [12, 15]. Pictures with standardized facial expressions are thought to poorly reflect the context of the natural environment, preventing AD patients from correctly identifying and interpreting the emotion [15]. In contrast, prosodic language adds supplementary dynamic information that allows easier identification of emotion [12].

An important issue is to determine whether the impairment of AD patients is related to a specific type of emotion. Two hypotheses have been proposed in the literature. First, the ability to decode positive emotions (i.e., happiness) is preserved in AD, whereas the ability to decode negative emotions is impaired [5, 20, 29]. Second, the deficit occurs only for several specific emotions. For instance, a large part of the AD literature demonstrated a decline in the ability to identify negative emotions such as fear [4, 14, 15, 20, 23, 30, 31], but a preservation of the ability to identify disgust [15]. For other emotions, the results are less consistent. Compared with HOA, AD participants may be impaired for decoding sadness, anger, and surprise, as revealed in several studies [14, 20] but not shown in others [4, 22]. In the present meta-analysis, we aim to shed further light on these issues by examining whether people with AD are impaired in decoding specific emotions (e.g., fear) and not impaired in decoding others (e.g., happiness, disgust).

Another classical assumption is that AD patients' poor performance on emotional tasks does not necessarily indicate impairment in emotional decoding abilities, but rather a global cognitive deficit that impacts general processes, including emotional processing [10, 12, 16, 21–23, 29, 32, 33]. Consequently, the emotional deficit in AD may result from cognitive declines in memory and visuospatial skills, rather than being representative of a primary deficit of emotional abilities [10, 16, 22]. Indeed, when the emotional decoding performances are adjusted for general cognitive functions, there are no significant differences between AD and HOA for tasks such as emotional selection and matching [22] or emotional naming [15]. Deficits in emotional decoding also seem to mirror language deficits [10, 25, 34]. Moreover, numerous researchers have examined impairments in perceptual abilities as a potential cognitive deficit suspected to interfere with emotional decoding scores [10, 12, 16, 21–23, 29, 33]. When visuospatial abilities were controlled for, some authors still reported significantly poorer performance in AD patients [14] for the decoding of facial emotion, whereas others did not find such an effect [10]. Overall, declines in visual perception have been suspected to contribute to difficulties in emotion processing in AD in some studies [10, 12, 16], although other studies have refuted this suggestion [11, 14].

The relationship between the level of emotion decoding abilities and the level of dementia severity in AD patients also remains unclear. The progression of AD pathology is generally measured by means of

Table 1  
Description and main results of studies investigating emotional decoding abilities in patients with Alzheimer's disease (AD) and age-matched healthy older adults (HOA)

Authors	Number of participants	Emotions considered in the study	Stimuli	Emotional tasks	Main results <sup>a</sup>
Albert, Cohen & Koff [10]	AD = 19 HOA = 19	Happy, surprise, neutral, sadness, disgust, anger, fear	Cartoon drawing, face, story listening	Discrimination	AD < HOA (face)
Allender & Kaszniak [11]	AD = 13 HOA = 10	Interest, happy, shame, sadness, disgust, anger, contempt	Face, prosody	Matching	AD < HOA (cartoon-story listening)
				Naming	AD < HOA (face)
				Selection	AD < HOA (face)
Bediou et al. [43]	AD = 10 HOA = 50	Happy, fear, anger, disgust	Face	Naming/Discrimination	AD < HOA (prosody)
Bucks & Radford [22]	AD = 12 HOA = 12	Happy, sadness, fear, anger, neutral	Face, prosody	Naming	AD < HOA
Burhnam & Hogervorst [23]	AD = 13 HOA = 13	Happy, sadness, fear, surprise, anger, disgust	Face	Discrimination	AD = HOA (face)
				Matching	AD < HOA (prosody)
				Matching face to prosody	AD = HOA (face)
				Matching prosody to face	AD < HOA
				Naming	AD < HOA
					AD = HOA (face)
					AD < HOA (prosody)
				Selection	AD < HOA (face)
				Matching	AD = HOA
				Naming	AD < HOA (fear, happy, sadness)
Drapeau et al. [30]	AD = 7 HOA = 16	Happy, sadness, fear, surprise, anger, disgust	Face, prosody, music	Naming	AD = HOA (anger, disgust, surprise)
					AD = HOA (prosody, music, faces: happy, anger, surprise)
					AD < HOA (faces: fear, sadness, disgust)
Fernandez-Duque & Black [38]	AD = 8/9 HOA = 10	Happy, surprise, disgust, sadness, fear, anger, neutral	Face	Discrimination	AD < HOA
Granato et al. [13]	AD = 12 HOA = 12	Happy, anger, surprise, sadness, fear, disgust, neutral	Face	Naming	AD = HOA
				Naming/Matching	AD < HOA
Hargrave, Maddock & Stone [14]	AD = 22 HOA = 14	Happy, sadness, fear, surprise, anger, disgust	Face	Discrimination	AD < HOA
				Matching	AD < HOA
				Naming	AD < HOA

Table 1  
(Continued)

Authors	Number of participants	Emotions considered in the study	Stimuli	Emotional tasks	Main results <sup>a</sup>
Henry et al. [15]	AD = 24 HOA = 30	Happy, surprise, fear, sadness, disgust, anger, neutral	Face, video clip	Naming	AD < HOA (Face) AD = HOA (Video clip)
Horley et al. [54]	AD = 20 HOA = 20	Anger, happy, sad, surprise	Prosody	Naming	AD < HOA
Koff et al. [16]	AD = 23 HOA = 19	Neutral, happy, sadness, anger, fear	Prosody, cartoon drawing, face, gestures, body movements	Matching	AD = HOA (cartoon drawing)
				Match prosody to face	AD < HOA (cartoon drawing)
				Naming	AD = HOA (prosody)
				Naming	AD < HOA (face, gestures, body movements)
Lavenu et al. [4]	AD = 20 HOA = 12	Happy, sadness, fear, surprise, anger, disgust, contempt	Face	Discrimination	AD = HOA
				Naming	AD < HOA (fear and contempt)
Ogrocki, Hills & Strauss [33]	AD = 17 HOA = 15	Anger, happy, sadness, neutral	Face	Naming	AD = HOA
Phillips et al. [20]	AD = 27 HOA = 30	Happy, sadness, fear, surprise, anger, disgust	Face	Discrimination	AD < HOA
				Naming	AD < HOA
Roberts et al. [25]	AD = 20 HOA = 11	Surprise, anger, sadness	Prosody	Naming	AD < HOA
Roudier et al. [21]	AD = 31 HOA = 14	Happy, anger, sadness, neutral	Face	Discrimination	AD = HOA
				Selection	AD < HOA
				Naming	AD < HOA
Shimokawa et al. [17]	AD = 25 HOA = 12	Anger, happy, sadness, surprise	Cartoon drawing	Matching/Selection	AD < HOA
Spoletini et al. [31]	AD = 50 HOA = 50	Happy, sadness, anger, fear, disgust, neutral	Face	Naming	AD < HOA
Taler et al. [36]	AD = 10 HOA = 10	Anger, happy, sad	Prosody	Naming	AD < HOA
Testa et al. [34]	AD = 27 HOA = 20	Happy, surprise, sadness, anger, neutral, disinterested	Prosody	Discrimination	AD < HOA
				Naming	AD < HOA
Werheid et al. [69]	AD = 18 HOA = 18	Happy, neutral, anger	Face	Naming	AD = HOA
Zaitchik et al. [26]	AD = 20 HOA = 20	Sadness, happy	Stories listening	Naming	AD < HOA

Note: <sup>a</sup> AD < HOA means that AD patient's emotional performances were significantly lower than HOA. AD = HOA means that AD patients emotional performances were similar from those of HOA.

an index that considers the cognitive impairment level as assessed by the Mini-Mental State Examination (MMSE) [35]. Despite a few studies suggesting no strong relationship between MMSE scores and emotional performance in AD [21, 25, 36], a significant correlation was revealed by other authors [14, 20].

Finally, a wide panel of affective disturbances characterizing AD patients [3, 37] was suspected to be associated with the ability to decode emotion [25, 34, 38]. In particular, depression symptoms were suggested to interfere with the ability to process emotional information [25], as confirmed in studies of patients with major depression and bipolar disorder [39].

In the present study, we therefore conducted a comprehensive meta-analysis of existing studies on emotional decoding abilities in AD. We included 23 studies in which the performances of AD patients were quantitatively compared with those of HOA, and we calculated effect sizes corresponding to the change in emotional decoding ability. Our first goal was to quantify the magnitude of the deficit by dealing with the statistical power issue (small effect size used in clinical studies) [40]. The second goal was to examine whether or not the presence and size of a deficit depends on the characteristics of the tasks used to assess emotion decoding (i.e., task design, stimuli, emotion) and on the characteristics of the AD samples (i.e., cognitive status, depression symptoms). Regarding task features, we expected that AD patients would be significantly impaired regardless of the task used (i.e., matching, selection, discrimination, naming), as the underlying cognitive processes involved in each task are thought to be affected in the disease. However, as processing demands could vary between tasks, we were also interested in assessing the extent to which the task used could moderate the size of the deficits in AD patients. Another task feature that could moderate the size of these deficits is the kind of stimuli involved. For this purpose, we compared the more widely used stimuli in the literature (i.e., audiotaped story, face, cartoon drawing, video clip, and prosody) with each other. We expected to observe a lower deficit for decoding stimuli that are more likely involved in the realistic situations an individual may encounter in the natural environment [12]. Stimuli such as prosody, video clips, or audiotaped stories are potentially easier to decode than cartoon drawings or standardized faces that may present less realistic information. In addition, the richness of the emotional stimuli could potentially influence the findings. Stimuli providing a context in which additional emotional cues are available could modulate the ease of decoding emotions

[15]. Thus, we hypothesized that the effect size could be modulated by the stimuli being considered. Regarding the specific emotions involved in the decoding tasks, we expected to confirm findings from the existing literature indicating that the ability to decode some emotions are preserved in AD (e.g., happiness, disgust) and that patients are particularly impaired in decoding fear emotions.

In addition, we attempted to assess to what extent the expected lower emotional decoding performances of AD patients compared with those of HOA could be attributed to changes in the global cognitive system that characterizes AD patients, as well as to their depression symptoms. We expected that AD patients' deficits would be lower when between-group<sup>1</sup> differences in cognitive status are controlled for, and when between-group differences in depression symptoms are controlled for. Moreover, consistent with the hypothesis of a primary impairment in emotion decoding abilities, we also expected AD patients' emotional decoding performance to remain significantly lower than those of HOA when the influence of the two potentially confounded variables is controlled. Finally, we tested the hypothesis that AD patients' deficits in emotion decoding significantly correlate with the progression of the pathology, as indexed by the MMSE (Fig. 1).

## METHODS

### *Literature search procedure*

Studies were identified through a computerized literature search of the PubMed, PsycARTICLES, PsychINFO, Dissertation Abstracts International, and Psychology and Behavioral Sciences Collection databases from 1989 through September 2011. We used the most inclusive combination of terms, as follows: "emotion\* AND Alzheimer." More than 1,400 references were retrieved. A brief review of the abstracts for all the references indicated that 79 articles and nine dissertations reported at least one experiment in which the performance of emotion decoding abilities in AD patients might have been compared with the performance in HOA. None of the dissertations could be obtained from electronic databases or from their author following our request by email. We simultaneously sent a request for unpublished studies by email to the mailing list for the International

<sup>1</sup> In this article, between-group differences refer to differences between AD patients and HOA.



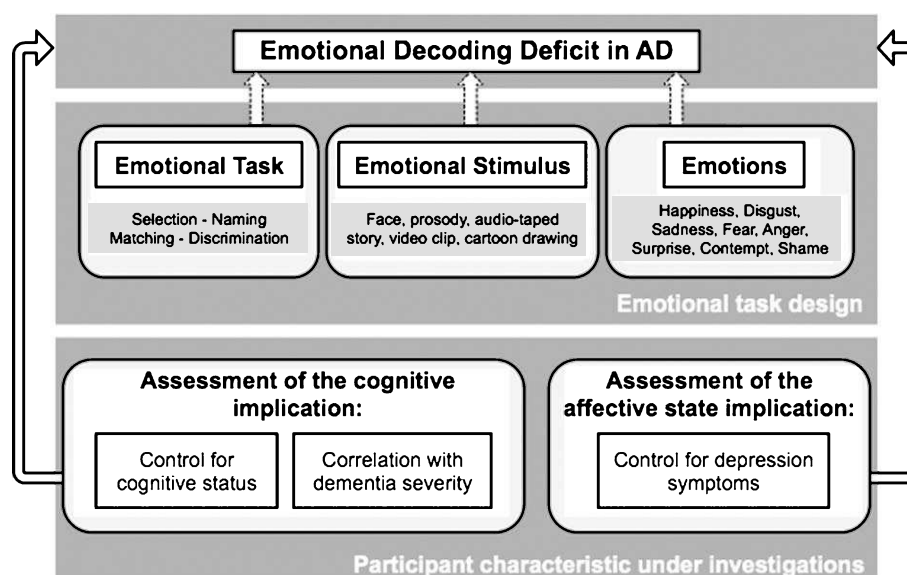


Fig. 1. A framework of potential factors modulating emotional decoding performances in AD. Emotional decoding abilities were tested to discover whether there is a deficit in AD for emotional decoding performance compared with HOA. The emotional task design was tested across the type of emotional task, the stimuli, and the emotion used. To assess the extent to which the expected lower emotional decoding performance is modulated by the characteristics of AD participants, we investigated the affect of cognitive impairments by controlling for the deficit in cognitive status in AD patients and measuring the correlation of emotional performance with dementia severity. The assessment of the influence of the affective state in emotional performance was measured by controlling for depression symptoms.

Society for Research on Emotion and to the French list of researchers and clinicians in psychology on the Psy-16 mailing list. Our call for unpublished studies gave us access to three additional references (a dissertation, two master's degree dissertations, and an oral communication). We then read the 79 reports available in French or English.

Complete coverage of relevant studies was ensured by checking whether the papers referenced in a synthesis of the literature on emotion perception in AD [19], as well as in every study we included in the meta-analysis, have already been located during the computerized search. No additional reference emerged, supporting the validity of our literature search procedure.

#### *Inclusion criteria*

We examined all of the references to determine which studies were eligible for inclusion in the meta-analysis. To be included, every study had to meet the following criteria: (a) report original empirical data; (b) include a pathological sample of AD patients (diagnosed using the criteria recommended either by the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA)

[41], or by the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) [42], patients with mild cognitive impairment were not included); (c) compare AD with age-matched HOA; (d) include at least one measure of explicit emotional decoding performances (given the memory deficits that characterize AD patients, we were interested in emotional decoding tasks involving only minimal short-term memory load; thus, only emotional decoding tasks requiring the participant to respond during or immediately after stimuli presentation were included [38, 43]; (e) include at least one of the six basic emotions [44]; and (f) contain enough statistical information to compute or reconstruct an effect size of the difference between AD patients and HOA in the performance obtained on emotional decoding tasks. Useful information includes means and standard deviations, *t* tests, *F* tests, *r* values,  $\chi^2$  values, proportions, and exact *p* values derived from one-way tests comparing the performances of AD patients and HOA. It excludes statistics obtained from analyses that include additional variables, such as multiple regressions and factorial analyses of variance, when one or more of the nonfocal factors are individual difference factors [45, 46].

When a study met all the inclusion criteria but the paper lacked some of the statistical information

necessary to compute an effect size, the missing data were requested from the authors. We also asked for the statistical information necessary to compute an effect size for each emotion separately, whenever the information was not already communicated in the research report. Information concerning the population characteristics was also requested (i.e., score related to MMSE or dementia severity, depression symptoms, and perceptive abilities), as well as the information necessary to compute an effect size controlling for between-group differences on any of these variables.

#### *Recorded variables and coding*

Many studies involved several tasks and several emotional stimuli on which the performance of AD patients and HOA were compared. As a result, several effect sizes could be obtained from each study. For the purposes of the meta-analysis, each effect size was coded along with information describing the population characteristics, as well as the kind of emotional decoding task used, the stimulus and modality used, and the emotions involved.

#### *Population characteristics*

Each effect size was recorded along with several characteristics of the HOA and AD samples. Population characteristics included (a) sample sizes, (b) age, (c) information related to cognitive status, (d) information related to depression symptoms, and (e) information related to the severity of the disease.

Concerning the information related to cognitive status, two cognitive variables were considered: global cognitive functions and perceptual abilities. We used the MMSE as an index of global cognitive function. Perceptual abilities were measured through nonemotional matching and discrimination tasks [19]: the Benton Test of Facial Recognition [47], the facial gender discrimination task [38, 43], and the identity discrimination tasks of the FAB [24].

Concerning the information related to depression symptoms, several indicators of mood disorders were considered. The Hamilton Rating Scale for Depression [48], the Geriatric Depression Scale [49], the Cornell Scale for Depression in Dementia [50], depression severity derived from the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly [51], or the Beck Depression Inventory [52] were coded.

The severity of the disease was assessed using AD patients' MMSE scores. Other indicators of dementia severity (e.g., CDR scores) were too rarely reported

in the studies to be used as moderator variable in the present meta-analysis.

#### *Control for cognitive impairment and depression*

Each effect size was recorded along with a variable representing whether it was derived from a design which did versus did not control for cognitive status. Between-group differences in cognitive status were considered to be controlled for when an indication was made of nonsignificant between-group differences in either perceptual skills or global cognition in the study the effect size came from. In addition, between-group differences were considered to be controlled for each effect size that resulted from a statistical design where the impact of either perceptual skills or global cognition on emotional decoding performance was controlled by treating that variable as a covariate. Between-group differences in cognitive status were considered as not being controlled when two conditions were met: (i) an indication was made of significant between-group differences in perceptual skills and global cognition favoring HOA in the study the effect size came from, and (ii) no action was made during statistical analyses to control the impact of these cognitive variables on emotional decoding performance.

In addition, each effect size was recorded along with a variable representing whether or not between-group differences in depression symptoms were controlled for when the authors examined the between-group differences in emotional decoding performances corresponding to that effect size. We used the same procedure we used for the control of cognitive status.

The indication that nonsignificant differences were found between AD patients and HOA on one variable (i.e., global cognition, perceptual abilities, or depression) required special consideration related to statistical power issues. In the present meta-analysis, studies showing nonsignificant differences on a variable were considered as controlling for between-group differences on that variable only when enough power was reached to detect potentially significant differences. To determine whether or not each study had enough power to detect existing between-group differences on a variable, a first step was to determine the mean effect size of between-group differences on this variable. To our knowledge, no meta-analysis exists that provide a global standardized mean difference between AD patients and HOA on depression symptoms, perceptual skills, or global cognition. Consequently, we used the data recorded in the present meta-analysis to compute the three required mean

effect sizes. A second step consisted in computing the statistical power of each study to detect differences between AD patients and HOA corresponding to the computed mean effect sizes. When a study indicated that nonsignificant differences were found between AD patients and HOA on one variable (e.g., depression), we used the G\*power program [53] to determine the power achieved by this study to detect differences between two independent means (e.g., AD patients and HOA's depression scores) given the computed mean effect size (e.g., standardized mean difference between AD patients and HOA on depression symptoms), the study sample size, and  $\alpha = 0.05$ . In cases in which the statistical power was not sufficient, this information was not coded.

#### *Emotional decoding tasks*

Inspired by the FAB [24], we classified four main emotional tasks: naming (with or without emotional label), selection, matching, and discrimination. In the emotional naming task, the participant is presented with an emotional stimulus (e.g., prosody, face) and has to name it. Depending on the specific task being considered, the name has to be either spontaneously and verbally produced, or selected from a set of labels. When selected, the name is given either orally or by pointing to its label. In the emotional selection task, subjects are given the name (orally) or a printed label (visually) of an emotion and asked to select, from a set of various emotional stimuli (e.g., face, prosody), the stimuli that corresponds to the target emotion. In the emotional matching task, subjects are shown an emotional target and asked to match it with one of several alternatives. Emotional matching tasks most often involve identical stimuli (e.g., both the target and the alternatives are faces). Emotional matching tasks also encompass matching emotional prosody to emotional faces tasks, which requires the participant to listen to an audiotaped sentence spoken with an emotional prosody; they are asked at the same time to point to the emotional face that corresponds to the emotional prosody of the speaker. Tasks that involved matching faces to emotional prosody were excluded, as they entail some memory load [24]. Finally, in the emotion discrimination task, a discrimination task requires the participant to look at pairs of visual stimuli or to listen to two emotional prosodies and to indicate whether the emotions shown or listened to are the same or different. We also considered as emotion discrimination tasks those tasks in which the subject is presented with an emotional and a neutral stimulus and must indicate which stimulus is emotional.

As semantic relatedness could affect performances on emotional prosody tasks using either congruent or incongruent semantic content [22, 36, 54], we coded only prosody tasks in which the emotional content was semantically neutral, which is recommended in order to minimize the impact of the semantic on the emotional prosody detection.

Tasks necessitating the repetition or elicitation of an emotional prosody have also been used in one study [25]. Being hardly ever used in the literature, these two tasks were not coded in the present meta-analysis.

#### *Stimuli*

We chose to separate emotional stimuli into five groups: face, prosody, cartoon drawing, audiotaped story, and video clip. The stimuli were also coded as being auditory, visual, or audiovisual.

#### *Emotions*

Only the emotions included in Paul Ekman's list were included in the present meta-analysis and were coded as such (i.e., fear, happiness, anger, surprise, sadness, disgust, shame, contempt, amusement, satisfaction, discomfort, excitement, guilt, pride in the success, relief and sensory pleasure) [44].

#### *Publication form*

We recorded the form in which each study reporting one or more effect sizes was published (published article or unpublished study).

#### *Individual effect sizes*

The effect size used in our meta-analysis was the standardized mean difference in scores between HOA and AD patients on measures of emotional decoding abilities. It is indexed by Cohen's standardized difference,  $g$ , which corresponds to the difference between the two sample means divided by the pooled standard deviation [45]. To compute  $g$ -values, we recorded the mean scores and standard deviation obtained by AD patients and HOA that were reported by the authors. Some studies comparing the emotional decoding performances of AD patients and HOA did not report means and standard deviations. In these cases,  $t$ -,  $F$ -, or  $\chi^2$ -values were used to compute  $g$  using the formulae described by Johnson and Eagly [45]. A positive  $g$ -value indicates better decoding performances in HOA compared with those in AD (i.e., when error scores were used, the  $g$ -value was reversed, so that a positive  $g$ -value still indicates better performance in HOA).

Finally, when reported, the significance status associated with each effect size estimate was recorded.

All the studies were coded independently by the first two authors. Agreement for the categorical moderators was indexed by kappa coefficients, which ranged from 0.95 to 1.00, indicating a high level of agreement [55]. The coders' initial ratings of effect size values were different for only three effect sizes of 212. All disagreements were resolved through discussion.

#### *Analytical procedures*

##### *Effect size calculations*

As recommended in the literature [45, 56–59], each  $g$ -value was corrected to provide an unbiased estimate of the population effect size using the  $J(m)$  correction [56]. The corrected effect size index is referred to as Hedges'  $d$ .

In order to preserve the independence of the effect sizes involved in our analyses, we applied the shifting unit method [60], which involves shifting the unit of analysis (samples, moderator modalities) according to the hypothesis being tested. The global mean effect size analysis involved one effect size per independent sample, whereas each moderator analysis involved one effect size per moderator modality within each sample. This method provides a good compromise between preserving the independence of the effect sizes and retaining a maximum amount of information from each study.

In addition, several studies included two independent groups of AD patients that were compared with a common group of HOA [25]. In order to preserve the independence of the effect sizes, for each analysis, one AD sample was randomly selected from the AD samples having control subjects in common. Only the effect sizes contributed by the selected sample were included in the analyses. This procedure was also used for an article that described a study that was partly conducted on AD and HOA samples used in a study reported in another article [61].

##### *Data analyses*

We assumed there would be some variability in the individual effect sizes because of random differences among the participants in each study and systematic (due to the moderators) and random differences between the studies. Consequently, we tested the statistical significance of the mean effect size using random-effects model, and we performed the moderator analyses using a mixed-effects model. Although conservative, these statistical models allowed us to

extend our inferences to the universe of studies from which the study sample was drawn, rather than just to the studies included in the sample [56, 58]. To ensure that effect-size estimates resulting from large sample sizes had a greater weighting than effect-size estimates from smaller samples, each  $d$ -value was weighted by multiplying its value by the inverse of its variance, which is strongly correlated with sample size [57].

The effects of categorical moderators were analyzed by using analysis of variance (ANOVA) analog analyses in which the  $Q_B$  statistic is used to test whether the individual effect sizes associated with each modality differ significantly in their mean.  $Q_B$  has a chi-squared distribution and is analogous to an  $F$  test. The effect of continuous moderators was analyzed using weighted generalized least square regressions with the method-of-moments estimation method. All analyses were carried out by using Wilson's SPSS for Windows Meta-Analysis Macros [62].

For each analysis, the leverage statistic was used to identify outliers within that set of effect sizes [63, 64]. Any outliers detected were Winsorized to their nearest effect size [58] and their weight recomputed. As well, we looked for extreme cases within the set of effect size weights. Any effect size whose weight was identified as being an outlier had its weight replaced with the nearest weight given the actual effect size value.

##### *Power analyses*

In order to retrospectively estimate the statistical power of the moderator analyses, we used the procedures for mixed-effects tests of moderators described by Hedges and Pigott [65]. These calculations were based on two-tailed inferential tests, observed sample sizes and between-studies variance components, and prespecified effect size. We computed the power of the moderator analyses to detect a small, medium, and large effect [66]. The statistical power of the moderator analyses that did not have sufficient power to detect small effects (i.e., power < 0.80) are indicated in the text.

##### *Assessment of potential publication bias*

A funnel plot was used to assess the possibility that selection biases due to publication biases affected our results. A funnel plot is a plot of effect size against sample size. If there is no bias, the distribution resembles a symmetrical inverted funnel. Bias against the selection of unexpected findings leads to an asymmetric distribution in which unexpected effect sizes (i.e., negative in the case of the present meta-analysis) are lacking. Biases against the selection of nonsignificant

findings are indicated by distributions in which small-sample studies are lacking in the region representing small effect sizes [67].

## RESULTS

### Descriptive data

The literature search yielded 24 papers presenting 23 studies in which the emotion decoding performances of AD patients were compared with those of age-matched HOA. The 23 studies reported 212 separate effect sizes based on 24 AD patient samples matched with HOA. One study included two independent groups of AD patients that were compared with a common group of HOA. The meta-analysis database thus contained 23 independent matched pairs of AD/HOA samples. The 212 individual effect sizes are presented in our Supplementary Material (available online: <http://www.j-alz.com/issues/32/vol32-1.html#supplementarydata03>), along with the characteristics that we coded. In total, 435 AD patients (mean age = 76 years, mean MMSE scores = 17.91) participated in these studies and were compared with 394 HOA (mean age = 74 years). Individual effect sizes were reported for samples sizes ranging from 6 to 50 AD patients ( $Mdn = 17.5$ ) and 10 to 50 HOA ( $Mdn = 14$ ).

The presence of a potential selection bias against either nonsignificant or negative effect sizes was assessed by using a funnel plot. With the exception of three extreme individual effect sizes on the right side of the distribution, which contributed to independent effect sizes that were diagnosed as outliers in every subsequent analysis and were consequently Winsorized, the distribution resembled the expected inverted funnel. The funnel plot did not indicate that nonsignificant findings had been excluded. In fact, many small effect sizes were reported by studies on the basis of small sample sizes. Moreover, the symmetry of the funnel plot indicates that a bias toward the nonpublication of results showing better performance of AD patients compared with that of HOA is unlikely. Thus, selection bias is not likely to have influenced the results.

### Global mean effect size

Two outliers were detected and Winsorized to their nearest neighbors. The 23 independent effect sizes ranged from 0.26 to 2.00. The weighted mean  $d$  was 0.98, with a 95% confidence interval (CI) from

0.80 to 1.17, indicating that AD patients are significantly impaired in emotion decoding compared with HOA. Moreover, this is a large effect size according to Cohen's guidelines for the magnitude of  $d$  [68]. The homogeneity statistic  $Q$  indicated a marginally significant heterogeneity of the individual effect sizes,  $Q(22) = 31.67$ ,  $p = 0.08$ .

### Moderators related to the emotional task design

Concerning the emotional task, we hypothesized that the AD deficit would be apparent regardless of the kind of task used to assess emotional decoding abilities (i.e., naming, selection, matching, and discrimination). In addition, we were interested in exploring whether the kind of task used could account for some of the heterogeneity detected among the effect sizes included in the global mean effect size analysis. For this purpose, we performed an ANOVA-analog analysis on the effect sizes associated with the four kinds of tasks. As expected, the results indicated that the mean effect sizes were significant regardless of the task (Table 2). Moreover, the kind of task used did not moderate the size of the mean effect sizes (Table 2). It should be noted that the ANOVA-analog analysis had sufficient

Table 2  
Number of effect sizes, weighted mean effect size, confidence interval, and ANOVA analog test of effect size homogeneity for each moderator

Moderator	$k$	Weighted mean $d$	95% CI		$Q_B$
			Lower	Upper	
<i>Task</i>					1.81
Selection	3	1.11	0.67	1.55	
Matching	4	1.03	0.64	1.42	
Naming	19	0.95	0.78	1.12	
Discrimination	7	0.80	0.52	1.08	
<i>Modality</i>					1.96
Visual	18	1.04	0.83	1.24	
Auditory	8	0.76	0.44	1.09	
<i>Stimulus</i>					1.85
Drawing	2	1.25	0.62	1.88	
Face	16	1.01	0.78	1.24	
Prosody	7	0.79	0.42	1.15	
<i>Emotion</i>					5.64 <sup>a</sup>
Fear	10	0.81	0.56	1.06	
Sadness	9	0.79	0.53	1.05	
Disgust	6	0.67	0.35	0.99	
Anger	12	0.65	0.43	0.87	
Happiness	13	0.52	0.31	0.73	
Surprise	5	0.43	0.08	0.78	
<i>Control of cognitive status</i>					3.80*
No	5	1.16	0.87	1.44	
Yes	5	0.75	0.44	1.05	

<sup>a</sup>Omnibus test statistic; \* $p < 0.05$ .

statistical power for detecting medium to large effects, although it lacked the statistical power for detecting small effects ( $<0.22$ ).

Concerning the stimulus, only one study (yielding one independent effect size) included in the present meta-analysis assessed the participants' decoding abilities by using a story as the stimulus. As well, only one study (one independent effect size) used a video-taped emotional stimulus. Consequently, these two modalities were excluded from the present moderator analysis, leaving the moderator variable stimulus with three modalities: face, prosody, and drawing. The independent effect sizes associated with these three modalities were subjected to an ANOVA-analog analysis. The results indicated that the mean effect sizes were significant regardless of the stimulus used in the emotional decoding tasks and were not significantly different from each other (Table 2). It should be noted, however, that this analysis did not have enough statistical power to detect small to medium effects ( $<0.77$ ). Concerning the modality, only one study (yielding one independent effect size) included in the present meta-analysis assessed the participants' decoding abilities by using an audiovisual modality as the stimulus, and only the visual and auditory modalities were tested. The results of the ANOVA analog analysis indicated that the mean effect sizes were significant regardless of the modality involved and were not significantly different from each other (Table 2). However, the statistical analysis lacked the statistical power to detect even large effects (0.72).

Concerning emotions, we hypothesized that AD patients would be particularly impaired in decoding fear, whereas the ability to decode disgust and happiness would be relatively preserved. These hypotheses were tested using planned contrasts. The first contrast compared Fear to Anger, Surprise, Sadness, Happiness, and Disgust considered together (C1,  $5/6 -1/6 -1/6 -1/6 -1/6 -1/6$ ). The second contrast compared, within C1, Happiness and Disgust to the other emotions within C1 (C2,  $0 \ 2/5 \ 2/5 \ 2/5 -3/5 -3/5$ ). Three additional orthogonal contrasts were created to complete the representation of the Emotion moderator (C3,  $0 \ 2/3 -1/3 -1/3 \ 0 \ 0$ ; C4,  $0 \ 0 \ 1/2 -1/2 \ 0 \ 0$ ; C5,  $0 \ 0 \ 0 \ 1/2 -1/2$ ). As expected, the standardized mean difference between AD and HOA in decoding fear was significant, and it corresponded to the largest mean effect size (Table 2). However, despite sufficient statistical power, it was not significantly higher than the effect sizes associated with the other five emotions considered together. Contrary to our expectations, neither the decoding of happiness nor the decoding of disgust

corresponded to the smallest effect sizes. Moreover, the decoding of happiness and disgust were significantly impaired, as was the case for the other three emotions.

#### *Moderators related to the control of confounded variables*

For the control of between-group differences in cognitive status, we expected the mean effect sizes to be larger when obtained from methodological or statistical designs in which between-group differences in cognitive status are present and significant rather than controlled for. As explained in the Recorded variables and coding section, the indication that nonsignificant differences were found between AD patients and HOA on one indicator of cognitive status (i.e., global cognition and perceptual abilities) required special consideration related to statistical power issues. To determine whether or not each study had enough power to detect existing between-group differences on each indicator of cognitive status, we first determined the mean effect size of between-group differences on each indicator. We then computed the statistical power of each study to detect differences between AD patients and HOA corresponding to the mean effect sizes just determined. Studies showing nonsignificant differences on an indicator were considered as controlling for between-group differences on that indicator only when enough power was reached to detect potentially significant differences. Studies lacking statistical power were not coded as either controlling or not controlling cognitive status.

#### *Statistical power to detect differences in perceptual abilities*

Eleven studies included in the present meta-analysis provided enough data to compute standardized mean differences in scores between HOA and AD patients on measures of perceptual abilities. A random-effects model meta-analysis of the 11 independent effect sizes indicated a significant weighted mean effect size favoring the HOA,  $d = 1.03$ , 95% CI [0.76, 1.29]. Among the three studies reporting no significant between-group differences in perceptual abilities, only one study (one independent effect size) had enough statistical power to detect the computed mean effect size and was coded as controlling for between-group differences in perceptual skills. Three other independent effect sizes were coded as such because they were derived from analy-

ses in which scores obtained on perceptual tasks were entered as covariates.

#### *Statistical power to detect differences in global cognitive function*

Seventeen studies included in the present meta-analysis provided enough data to compute standardized mean differences between the MMSE scores of HOA and AD patients. A random-effects model meta-analysis of the 17 independent effect sizes indicated a significant weighted mean effect size favoring the HOA,  $d = 2.54$ , 95% CI [2.19, 2.90]. One study reported no significant between-group differences in MMSE scores, and the power analysis that we conducted indicated that this study had enough power to detect the computed mean effect size. Thus, this study was coded as controlling for between-group differences in global cognition.

The five effect sizes that we coded as controlling between-group differences in either global cognition or perceptual abilities were compared with the five independent effect sizes coded as controlling between-group differences in neither global cognition nor perceptual abilities. As the results presented in Table 2 indicate, the effect sizes obtained from designs controlling for between-group differences in cognitive status were, on average, significantly smaller than the effect sizes obtained from designs in which AD patients' perceptual performances and MMSE scores were significantly lower than those of HOA.

Concerning the control of between-group differences in depressive symptoms, we expected the mean effect sizes to be larger when obtained from methodological or statistical designs in which between-group differences in depressive symptoms are present and significant rather than controlled for. Unfortunately, we were not able to test this hypothesis, as the database contained only one independent effect size obtained from a design in which AD patients had significantly higher depression scores than those of HOA [69].

#### *Relation with dementia severity*

Concerning the correlation with dementia severity, we expected the individual effect sizes to increase with decreasing AD patients' MMSE scores. The results of the meta-regression analysis indicated that the standardized mean differences between AD patients and HOA in decoding performances were negatively correlated, although not significantly so, with AD patients' MMSE scores,  $\beta = -0.27$ ,  $p = 0.22$ .

## DISCUSSION

Emotional disturbances present in dementia are of considerable interest [70]. Everyday social life requires correct perception and interpretation of different emotional cues for adequate behavior in social contexts. The ability to interpret nonverbal emotional cues thus plays an important role in maintaining successful relationships and healthy psychological functioning [71]. In the context of AD, this ability may also influence important indicators of well-being and predict the quality of life [20]. Our meta-analysis confirms that the deficit in emotional decoding ability in AD patients is large and significant. Moreover, the results indicate that the deficit is significant in all the conditions that we considered. AD patients are significantly impaired in decoding emotions regardless of the task used, the stimuli involved, the emotion to be processed, and the severity of the disease. This emotional disturbance seems therefore to constitute a major and robust disorder in AD, providing a potential diagnostic value that can be used in existing clinical settings. A deficit in emotional decoding is in fact suspected to contribute to social function impairment, including poor communication, decreased interpersonal relatedness, or inappropriate social behavior in AD patients [14, 72]. Therefore, the deficit in AD patients' emotional decoding abilities deserves better comprehension and more detailed explanation. In this study, we examined two main factors that may modulate the findings: one related to the task design and the other to participants' characteristics (Fig. 1).

Four classical paradigms are used to measure emotional decoding (i.e., emotional naming, discrimination, selection, matching). Despite the suggestion by several authors that emotional tasks could vary in their complexity level (for discussion, see [22]), the results from our meta-analysis suggest that patients show impaired performances independently of the nature of the task. Emotional tasks involve underlying processes that are thought to be varied across emotional decoding tasks [20]. Indeed, an emotional naming task may involve a higher executive load in order to make a decision about the name of the emotion presented, whereas an emotion discrimination or matching task may require more visuospatial abilities [12, 20]. Given the massive changes affecting several cognitive domains (e.g., memory, visuospatial abilities, executive functions) and the relationship between cognitive processes and emotional decoding [73], completing these emotional tasks may place AD participants in

a cognitively vulnerable position that is independent of the task considered. Additionally, given the overlap between the neural structures affected by AD pathology and the areas thought to be implicated in emotional decoding tasks, it is not surprising to observe that deficits are not restricted to one kind of emotional task. Severe lesions in the right anteromedial temporal lobe [74], amygdala [75], frontal regions (e.g., orbitofrontal cortex) [76], and anterior cingulate region [77] are followed by a decline in emotional decoding performance. As a result, the neuroanatomical changes in the frontal area and, more specifically, the limbic system in AD [1, 78–80] could lead to a deficit across all of the emotional tasks that assess this area of emotion processing.

Regarding the type of stimuli and modalities, no significant differences emerge. To date, static photographs of faces have been thought to lack sufficient realistic information to allow AD patients to accurately decode emotions [12]. The ability of AD patients to decode emotions should be better when they can integrate information about emotional cues from several modalities (e.g., visual and auditory) within the context of environment cues [11, 15]. Nonetheless, such differences were not observed in our meta-analysis. One considerable limitation is that the statistical analysis lacked sufficient power to detect an effect. Indeed, the existing literature lacks data about how AD participants decode emotions from stimuli with greater ecological value, such as stimuli that encompass several emotional cues and/or dynamic stimuli [15].

A main finding from our work is that the decline in emotional decoding abilities was significantly reported in AD for all emotions. Recent neuroimaging findings support the hypothesis that the emotional network is impaired in dementia. In particular, there is converging data in favor of neuropathological and functional amygdala lesions in AD [9, 78, 79, 81–87]. One classical approach has associated amygdala functioning with fear processing (see [88–91] for meta-analysis). Consequently, in the context of AD, some authors have hypothesized that fear could be altered more than other emotions [31]. However, another suggestion has been defended in which relevance detection in the sequential cognitive appraisals that induce emotion has been attributed to the amygdala [92, 93]. In this approach, the amygdala is involved in the elicitation of a wide range of emotions, which can explain why the deficits in emotional decoding in AD patients are not restricted to the emotion of fear. These recent findings lend support to the hypothesis that amygdala lesions could be related to a deficit in AD patients to extract salient

information from an emotional stimulus rather than to a deficit in the processing of fear only [93]. Future studies should confirm this hypothesis.

In the second part of this study, we examined the implication of cognitive skills in the emotional decoding performances of AD patients. We made the assumption that a decline in performance on emotional tasks in AD patients does not necessarily indicate a primary impairment in emotional decoding abilities, but rather indicates cognitive impairments that impact global performances [10, 12, 16, 21–23, 29, 33]. The present meta-analysis demonstrates that a deficit in emotional decoding in AD remains present even when the cognitive status of AD patients and HOA is equivalent. However, it is possible that the deficit in emotional decoding in AD patients is related to other cognitive impairments that were not taken into account or only partially taken into account in our control analysis for cognitive status. It could also be supposed that AD patients are impaired in emotional decoding abilities as a result of specific emotional impairments. In addition, we found that there is a significant difference between the mean effect sizes with control for cognitive status and the mean effect size without such control. This suggests that the cognitive deficits of AD patients contribute to the deficit in emotional decoding abilities and shows how important it is to control for cognitive skills when exploring emotional decoding abilities in AD.

Several studies have repeatedly highlighted the presence of depression symptoms in AD [94–96], and these affective disturbances constitute a risk factor for its development [94, 97, 98]. We assumed that emotional decoding performance in AD might be accounted for by their depressive symptoms [39]. However, because of a lack of studies investigating this question, we were unable to find sufficient evidence to draw any conclusions. Nevertheless, the association between affective states (e.g., depression symptoms, agitation, and irritability) and emotional decoding abilities are of considerable interest and should be addressed more systematically.

The hypothesis that an emotional deficit is present regardless of the stage of the disease has been questioned in previous work. Across emotional tasks and procedures, a significant correlation was found between the MMSE and AD patients' emotional decoding performance [14, 20]; three studies, however, found no significant correlation [21, 25, 36]. In the present analysis, we found no significant correlation between emotional decoding performance and increasing dementia severity, as indexed by MMSE scores. Consequently, our result suggests that the



ability to decode emotion is poorly predicted by MMSE scores. This finding allows us to suppose that instead of there being a primary impairment in the perception of emotion in AD, the instrument that measures dementia severity may not be adequate for measuring the relationship to emotional decoding performances. Disease progression is a function of deficits in cognitive abilities, which are themselves expected to contribute to disturbances in emotional performance [10, 21]. Our result could question the ambiguous information that results from the MMSE score. The MMSE score is used to measure the progression of dementia severity. However, the MMSE is also a screening instrument for global cognition. Clinical tests developed to specifically measure the severity of the AD, such as the Clinical Dementia Rating Scale, should be considered in future to assess the relationship to emotional decoding performance. Integrating an affective dimension into the MMSE subtests could be relevant for fine-tuning the clinical diagnosis as our results have demonstrated a significant deficit in the ability of AD patients to decode emotion.

In conclusion, to our knowledge, this is the first comprehensive meta-analysis demonstrating a large deficit in emotional decoding abilities in AD. This decline is consistent regardless of the emotional decoding task, the stimuli, the emotion considered, or the severity of the disease. Our data permit us to strongly point out the need to control for cognitive deficits when exploring emotional decoding abilities in AD. Researchers who investigate this question in the future should be particularly aware of this issue. To date, the number of studies using comparison criteria regarding healthy aging remains limited, sometimes resulting in issues of low statistical power. Thus, it will be interesting to confirm our results in future. This meta-analysis may motivate interest in standardizing the methods used to explore emotional processing in AD. Further investigations that address the limitations of existing studies are needed to clarify the association between emotion decoding abilities and the clinical aspects of AD patients, including the implications of their affective state and the extent of control of cognitive skills in several domains (e.g., language abilities, executive components, and verbal memory).

## ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to all researchers who have contributed by sending us additional data and participating in scientific discussions to elaborate this meta-analysis.

We thank the Region Rhône-Alpes (France) for financial support. Editing was provided by Barbara Every, ELS, of BioMedical Editor.

Authors' disclosures available online (<http://www.j-alz.com/disclosures/view.php?id=1357>).

## REFERENCES

References marked with an asterisk indicate studies included in the meta-analysis.

- [1] Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**, 239-259.
- [2] Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM (2003) Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: A look to the future. *Radiology* **226**, 315-336.
- [3] Derouesne C, Piquard A, Thibault S, Baudouin-Madec V, Lacomblez L (2001) [Noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. A study of 150 community-dwelling patients using a questionnaire completed by the caregiver]. *Rev Neurol (Paris)* **157**, 162-177.
- [4] \*Lavenex I, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Van der Linden M (1999) Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **13**, 96-101.
- [5] Rosen HJ, Wilson MR, Schauer GF, Allison S, Gorno-Tempini ML, Pace-Savitsky C, Kramer JH, Levenson RW, Weiner M, Miller BL (2006) Neuroanatomical correlates of impaired recognition of emotion in dementia. *Neuropsychologia* **44**, 365-373.
- [6] Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Vennart A (2008) Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain* **131**, 2455-2463.
- [7] Hopper MW, Vogel FS (1976) The limbic system in Alzheimer's disease. A neuropathologic investigation. *Am J Pathol* **85**, 1-20.
- [8] Horinek D, Petrovicky P, Hort J, Krasensky J, Brabec J, Bojar M, Vaneckova M, Seidl Z (2006) Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: An MRI analysis. *Acta Neurol Scand* **113**, 40-45.
- [9] Horinek D, Varjassova A, Hort J (2007) Magnetic resonance analysis of amygdalar volume in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry* **20**, 273-277.
- [10] \*Albert MS, Cohen C, Koff E (1991) Perception of affect in patients with dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* **48**, 791.
- [11] \*Allender J, Kaszniak AW (1989) Processing of emotional cues in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Int J Neurosci* **46**, 147-155.
- [12] Cadieux NL, Greve KW (1997) Emotion processing in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* **3**, 411-419.
- [13] \*Granato P, Godefroy O, Van Gansberghe JP, Bruyer R (2009) Impaired facial emotion recognition in mild Alzheimer's disease. *La Revue de gériatrie* **34**, 853-859.
- [14] \*Hargrave R, Maddock RJ, Stone V (2002) Impaired recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **14**, 64-71.
- [15] \*Henry JD, Ruffman T, McDonald S, O'Leary MA, Phillips LH, Brodaty H, Rendell PG (2008) Recognition of disgust is selectively preserved in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **46**, 1363-1370.
- [16] \*Koff E, Zaitchik D, Montepare J, Albert MS (1999) Emotion processing in the visual and auditory domains by patients with Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* **5**, 32-40.

- [17] \*Shimokawa A, Yatomi N, Anamizu S, Ashikari I, Kohno M, Maki Y, Torii S, Isono H, Sugai Y, Koyama N, Matsuno Y (2000) Comprehension of emotions: Comparison between Alzheimer type and vascular type dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord* **11**, 268-274.
- [18] Weiss EM, Kohler CG, Vonbank J, Stadelmann E, Kemmler G, Hinterhuber H, Marksteiner J (2008) Impairment in emotion recognition abilities in patients with mild cognitive impairment, early and moderate Alzheimer disease compared with healthy comparison subjects. *Am J of Geriatr Psychiatry* **16**, 974-980.
- [19] McLellan T, Johnston L, Dalrymple Alford J, Porter R (2008) The recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease: A review of findings. *Acta Neuropsychiatr* **20**, 236-250.
- [20] \*Phillips LH, Scott C, Henry JD, Mowat D, Bell JS (2009) Emotion perception in Alzheimer's disease and mood disorder in old age. *Psychol Aging* **25**, 38-47.
- [21] \*Roudier M, Marcie P, Grancher AS, Tzortzis C, Starkstein S, Boller F (1998) Discrimination of facial identity and of emotions in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **154**, 151-158.
- [22] \*Bucks RS, Radford SA (2004) Emotion processing in Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* **8**, 222-232.
- [23] \*Burnham H, Hogervorst E (2004) Recognition of facial expressions of emotion by patients with dementia of the Alzheimer type. *Dement Geriatr Cogn Disord* **18**, 75-79.
- [24] Bowers D, Blonder LX, Heilman KM (1998) The Florida affect battery. Center for Neuropsychological Studies, University of Florida.
- [25] \*Roberts VJ, Ingram SM, Lamar M, Green RC (1996) Prosody impairment and associated affective and behavioral disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology* **47**, 1482-1488.
- [26] \*Zaitchik D, Koff E, Brownell H, Winner E, Albert M (2006) Inference of beliefs and emotions in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **20**, 11-20.
- [27] Teng E, Lu PH, Cummings JL (2007) Deficits in facial emotion processing in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* **23**, 271-279.
- [28] Ambadar Z, Schooler JW, Cohn JF (2005) Deciphering the enigmatic face: The importance of facial dynamics in interpreting subtle facial expressions. *Psychol Sci* **16**, 403-410.
- [29] Guaita A, Malnati M, Vaccaro R, Pezzati R, Marcionetti J, Vitali SF, Colombo M (2009) Impaired facial emotion recognition and preserved reactivity to facial expressions in people with severe dementia. *Arch Gerontol Geriatr* **49**(Suppl 1), 135-146.
- [30] \*Drapeau J, Gosselin N, Gagnon L, Peretz I, Lorrain D (2009) Emotional recognition from face, voice, and music in dementia of the Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci* **1169**, 342-345.
- [31] \*Spoletini I, Marra C, Di Iulio F, Gianni W, Sancesario G, Giubilei F, Trequattrini A, Bria P, Caltagirone C, Spalletta G (2008) Facial emotion recognition deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **16**, 389-398.
- [32] Garcia-Rodriguez B, Fusari A, Rodriguez B, Hernandez JM, Ellgring H (2009) Differential patterns of implicit emotional processing in Alzheimer's disease and healthy aging. *J Alzheimers Dis* **18**, 541-551.
- [33] \*Ogrocki PK, Hills AC, Strauss ME (2000) Visual exploration of facial emotion by healthy older adults and patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* **13**, 271-278.
- [34] Testa JA, Beatty WW, Gleason AC, Orbelo DM, Ross ED (2001) Impaired affective prosody in AD: Relationship to aphasic deficits and emotional behaviors. *Neurology* **57**, 1474-1481.
- [35] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [36] \*Taler V, Baum SR, Chertkow H, Saumier D (2008) Comprehension of grammatical and emotional prosody is impaired in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **22**, 188-195.
- [37] Hargrave R, Geck LC, Reed B, Mungas D (2000) Affective behavioural disturbances in Alzheimer's disease and ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **68**, 41-46.
- [38] \*Fernandez-Duque D, Black SE (2005) Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* **43**, 1673-1687.
- [39] Kohler CG, Hoffman LJ, Eastman LB, Healey K, Moberg PJ (2011) Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: A quantitative review. *Psychiatry Res* **188**, 303-309.
- [40] Cohn LD, Becker BJ (2003) How meta-analysis increases statistical power. *Psychol Methods* **8**, 243-253.
- [41] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* **34**, 939-944.
- [42] American Psychiatric Association. (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC.
- [43] \*Bediou B, Ryff I, Mercier B, Milliery M, Henaff MA, D'Amato T, Bonnefoy M, Vighetto A, Krolak-Salmon P (2009) Impaired social cognition in mild Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **22**, 130-140.
- [44] Ekman P (1999) Basic emotions. In T Dalglish and M Power (Eds.), *The handbook of cognition and emotion*, John Wiley & Sons, Sussex, UK.
- [45] Johnson BT, Eagly AH (2000) *Quantitative synthesis of social psychological research*, London, Cambridge University Press, England.
- [46] Morris SB, DeShon RP (2002, April) in S. Morris (Chair) *Rethinking artifact corrections in Meta-analysis: Innovations and Extensions*. Symposium presented at the 17th Annual Conference of the Society for Industrial and Organizational Psychology. ed. Extensions Racim-aIa (Toronto).
- [47] Benton AL (1983) *Facial recognition: Stimulus and multiple choice pictures*, Oxford University Press.
- [48] Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **23**, 56.
- [49] Yesavage JA (1988) Geriatric Depression Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull* **24**, 709-711.
- [50] Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA (1988) Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry* **23**, 271-284.
- [51] Roth M (1998) *CAMDEX-R: The Cambridge examination for mental disorders of the elderly-Revised*, Cambridge University Press.
- [52] Beck AT, Steer RA, Brown GK (1993) *Beck depression inventory*. Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- [53] Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A (2007) G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social,

- behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* **39**, 175-191.
- [54] \*Horley K, Reid A, Burnham D (2010) Emotional prosody perception and production in dementia of the Alzheimer's type. *J Speech Lang Hear Res* **53**, 1132-1146.
- [55] Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* **33**, 159-174.
- [56] Hedges LV, Olkin I (1985) *Statistical methods for meta-analysis*, Academic Press Orlando, FL.
- [57] Johnson BT, Scott-Sheldon LAJ, Snyder LB, Noar SM, Huedo-Medina TB (2008) *Contemporary approaches to meta-analysis in communication research*, Sage Publications, Inc, Thousand Oaks, CA.
- [58] Lipsey MW, Wilson DB (2001) *Practical meta-analysis*, Sage Publications, Inc, Thousand Oaks.
- [59] Rosenthal R (1991) *Meta-analytic procedures for social research*, Sage Publications, Newbury Park, CA.
- [60] Cooper HM (1989) *Integrating research: A guide for literature reviews*, Sage Publications, Newbury Park, CA.
- [61] \*Drapeau J (2009) Neuropsychological approach of emotion recognition in the early dementia of the Alzheimer type (DAT). *Département Gériatrie*, Sherbrooke, Canada, Université de Sherbrooke.
- [62] Wilson DB (2005) Meta-analysis for sas, spss, and stata [computer software]; Retrieved from <http://mason.gmu.edu/~dwilsonb/ma.html>.
- [63] Howell DC (1998) *Méthodes statistiques en sciences humaines [Statistical methods in the social sciences]*, De Boeck Université, Paris.
- [64] Stevens JP (1984) Outliers and influential data points in regression analysis. *Psychol Bull* **95**, 334.
- [65] Hedges LV, Pigott TD (2004) The power of statistical tests for moderators in meta-analysis. *Psychol Methods* **9**, 426-445.
- [66] Cohen J (1992) A power primer. *Psychol Bull* **112**, 155-159.
- [67] Sterne J, Egger M, Smith GD (2001) Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* **323**, 101-105.
- [68] Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.
- [69] \*Werheid K, McDonald RS, Simmons-Stern N, Ally BA, Budson AE (2011) Familiar smiling faces in Alzheimer's disease: Understanding the positivity-related recognition bias. *Neuropsychologia* **49**, 2935-2940.
- [70] Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Duara R (2000) Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **15**, 393-400.
- [71] Carton JS, Kessler EA, Pape CL (1999) Nonverbal decoding skills and relationship well-being in adults. *J Nonverbal Behav* **23**, 91-100.
- [72] Shimokawa A, Yatomi N, Anamizu S, Torii S, Isono H, Sugai Y, Kohno M (2001) Influence of deteriorating ability of emotional comprehension on interpersonal behavior in Alzheimer-type dementia. *Brain Cogn* **47**, 423-433.
- [73] Garcia-Rodriguez B, Ellgring H, Fusari A, Frank A (2009) The role of interference in identification of emotional facial expressions in normal ageing and dementia. *Eur J Cogn Psychol* **21**, 428-444.
- [74] Anderson AK, Spencer DD, Fulbright RK, Phelps EA (2000) Contribution of the anteromedial temporal lobes to the evaluation of facial emotion. *Neuropsychology* **14**, 526.
- [75] Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young AW, Calder AJ, Phelps EA, Anderson A, Lee GP, Damasio AR (1999) Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* **37**, 1111-1117.
- [76] Hornak J, Rolls ET, Wade D (1996) Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia* **34**, 247-261.
- [77] Hornak J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, O'Doherty J, Bullock PR, Polkey CE (2003) Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain* **126**, 1691.
- [78] Basso M, Yang J, Warren L, MacAvoy MG, Varma P, Bronen RA, van Dyck CH (2006) Volumetry of amygdala and hippocampus and memory performance in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* **146**, 251-261.
- [79] Cavado E, Boccardi M, Ganzola R, Canu E, Beltramello A, Caltagirone C, Thompson PM, Frisoni GB (2011) Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. *Neurology* **76**, 727-733.
- [80] Cuenod CA, Denys A, Michot JL, Jehenson P, Forette F, Kaplan D, Sylota A, Boller F (1993) Amygdala atrophy in Alzheimer's disease. An *in vivo* magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* **50**, 941-945.
- [81] Heckemann RA, Keihaninejad S, Aljabar P, Gray KR, Nielsen C, Rueckert D, Hajnal JV, Hammers A (2011) Automatic morphometry in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage* **56**, 2024-2037.
- [82] Jack CR Jr (1997) Medial temporal lobe volumetrics in traumatic brain injury. *Am J Neuroradiol* **18**, 25-28.
- [83] Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, Daly EM, Murphy DG, Rapoport SI, Schapiro MB (1998) Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry* **43**, 60-68.
- [84] Lehericy S, Baulac M, Chiras J, Pierot L, Martin N, Pillon B, Deweer B, Dubois B, Marsault C (1994) Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol* **15**, 929-937.
- [85] Scott SA, DeKosky ST, Scheff SW (1991) Volumetric atrophy of the amygdala in Alzheimer's disease: Quantitative serial reconstruction. *Neurology* **41**, 351-356.
- [86] Unger JW, Lapham LW, McNeill TH, Eskin TA, Hamill RW (1991) The amygdala in Alzheimer's disease: Neuropathology and Alz 50 immunoreactivity. *Neurobiol Aging* **12**, 389-399.
- [87] Wright CI, Dickerson BC, Feczko E, Negeira A, Williams D (2007) A functional magnetic resonance imaging study of amygdala responses to human faces in aging and mild Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* **62**, 1388-1395.
- [88] Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, Benedetti F, Abbamonte M, Gasparotti R, Barale F, Perez J, McGuire P, Politi P (2009) Functional atlas of emotional faces processing: A voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* **34**, 418-432.
- [89] Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence AD (2003) Functional neuroanatomy of emotions: A meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* **3**, 207-233.
- [90] Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I (2002) Functional neuroanatomy of emotion: A meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* **16**, 331-348.
- [91] Vytal K, Hamann S (2011) Neuroimaging support for discrete neural correlates of basic emotions: A voxel-based meta-analysis. *J Cogn Neurosci* **22**, 2864-2885.

- [92] Pessoa L, Adolphs R (2010) Emotion processing and the amygdala: From a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance. *Nat Rev Neurosci* **11**, 773-783.
- [93] Sander D, Grafman J, Zalla T (2003) The human amygdala: An evolved system for relevance detection. *Rev Neurosci* **14**, 303-316.
- [94] Preuss UW, Siafarikas N, Petrucci M, Wong WM (2009) Depressive disorders in dementia and mild cognitive impairments: Is comorbidity a cause or a risk factor? *Fortschr Neurol Psychiatr* **77**, 399.
- [95] Raskind MA (2008) Diagnosis and treatment of depression comorbid with neurologic disorders. *Am J Med* **121**, S28-S37.
- [96] Sierksma AS, van den Hove DL, Steinbusch HW, Prickaerts J (2010) Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: Is there a link? *Eur J Pharmacol* **626**, 72-82.
- [97] Wint D (2011) Depression: A shared risk factor for cardiovascular and Alzheimer disease. *Cleve Clin J Med* **78**(Suppl 1), S44-S46.
- [98] Youn JC, Lee DY, Jhoo JH, Kim KW, Choo IH, Woo JI (2011) Prevalence of neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr* **52**, 258-263.



### 2. 3. 6. SYNTHÈSE DE L'ÉTUDE 3

Cette méta-analyse nous a permis de mettre en évidence que la MA s'accompagne d'un déficit global dans le décodage des émotions. L'analyse de modération, nous a permis d'ajouter que ce déficit était présent quelque soit la tâche, le stimulus ou encore l'émotion considérée, avec cependant, à un niveau descriptif, un déficit moindre pour les tâches de discrimination, en accord avec la revue de McLellan et collaborateurs (2008). Concernant le modérateur « stimulus », de la même façon, un déficit de même ampleur a été montré pour chaque « support émotionnel » considéré dans notre méta-analyse. En effet, nous avons intégré dans notre base de données les études proposant une tâche de décodage émotionnel sur la base de visages, dessins, et prosodies. Concernant le type d'émotion, encore une fois, nous avons montré un déficit équivalent pour chaque type d'émotion considéré dans la MA.

La majorité des études étant portée sur le décodage des expressions faciales émotionnelles, nous avons refait spécifiquement les analyses sur ce type de support afin d'estimer si les précédents résultats auraient été modifiés, en particulier concernant les analyses de modération, selon le type d'émotion. Les résultats de cette analyse ont été identiques à ceux présentés dans l'article, soit un déficit pour le décodage de toutes les expressions faciales émotionnelles. En accord également avec l'article, l'analyse (ANOVA-analog) a montré, que le déficit était équivalent pour chaque émotion ( $Q_B(5) = 3,12, p = 0,68$ ). A un niveau descriptif, le décodage de l'émotion de peur était également associé à la plus grande taille d'effet, en accord avec nos hypothèses. Le déficit était ensuite plus important pour la tristesse, suivi du dégoût, de la colère puis de la surprise, où la joie a été associée à la taille d'effet la plus faible. Les résultats soulignés dans l'article, concernant les capacités de décodage des émotions des patients à l'aide de différentes catégories de stimuli sont donc en accord avec les conclusions portées exclusivement sur les visages.

Concernant le type d'émotion, nous avons fait l'hypothèse d'un déficit plus important pour l'émotion de peur, ceci en lien avec l'atteinte amygdalienne dans la MA (cf. Etude 1). Le résultat de la méta-analyse n'a cependant pas montré l'existence de cet effet. Il faut toutefois noter que notre analyse permettait d'identifier des effets, si ceux-ci étaient *larges* selon la convention proposée par Cohen (1992). En revanche, les résultats de la méta-analyse n'excluent pas la possibilité que cet effet soit *petit* ou *modéré*, auquel cas nous manquions de puissance pour montrer l'existence de tels effets (Cohen, 1992). En effet, la taille des échantillons des participants classiquement utilisée dans les études ( $n < 64$ ), ne nous permettait pas de détecter des effets de type *petit* ou *modéré*. Les résultats, dépendants du nombre d'études disponibles à ce jour, n'excluent donc pas totalement l'existence d'une atteinte plus importante de l'émotion

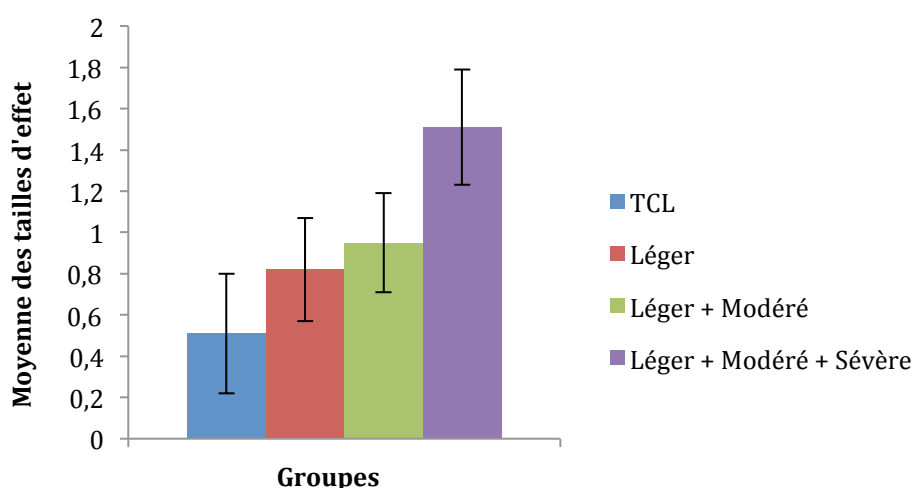
de peur. Le résultat principal de la méta-analyse, étant que la reconnaissance des émotions dans la MA est déficitaire pour la peur, et de manière équivalente pour toutes les autres émotions.

Comme nous l'évoquions dans le chapitre 1 de la thèse, la MA est souvent perçue comme un continuum, des phases faiblement symptomatiques (*i.e.*, TCL) aux stades de démences avérées. Dans ce contexte, nous avons analysé si les capacités de décodage des émotions déclinaient avec la progression de la pathologie. Pour ce faire, nous avons créé des catégories de sévérité allant des stades sévères à légers de la MA selon la classification proposée par Calioppe (cf chapitre 1, partie 2), en intégrant également le stade TCL dans les analyses. Ces analyses ont été exploratoires puisque les groupes ainsi constitués se composaient d'un maximum de quatre tailles d'effet indépendantes (dont uniquement deux pour la catégorie TCL), dont il est difficile d'interpréter de manière robuste les résultats. Ces données n'ont donc pas été intégrées dans l'article final, mais ont été présentées lors du congrès international de la Société des Neurosciences Cognitives en 2011 (Cognitive Neuroscience Society).

N'étant pas possible de créer toutes les catégories de sévérité au sens strict du terme (*i.e.*, TCL, léger, modéré, sévère indépendamment les uns des autres), deux de nos catégories contiennent des patients présentant un stade léger et modéré (Figure 18 en vert), ainsi que léger, modéré et sévère (Figure 18 en violet), sur la base de l'étendue des scores obtenus au MMSE. D'un point de vue descriptif, dans ces analyses nous avons mis en évidence un déficit des capacités de décodage des émotions qui augmente entre les phases TCL aux stades de démences avérées, et au fur et à mesure que l'on considère des patients avec un degré sévère de la maladie (Figure 18). De plus, dans cette analyse, nous mettons en évidence qu'un déficit marginal est présent dès le stade TCL. En effet, la moyenne des tailles d'effet était de 0,51, avec un intervalle de confiance variant de -0,05 à 1,09, associé à une p-value de 0,07, indiquant que les patients TCL présentent dès lors une tendance à décoder de manière erronée les émotions. Ces résultats peuvent souligner deux choses. La première étant la mise en place d'un déficit progressif dans le décodage des émotions dès les phases les plus précoces de la MA, et une fois le stade de démence atteint, ce déficit s'aggraverait avec l'avancée de la maladie. Le deuxième élément à souligner pourrait être l'existence de mécanismes compensatoires qui déclineraient en fonction de l'avancée dans la pathologie, en lien donc avec le degré d'atteinte cognitive. Ceci a été mis en évidence dans nos analyses de corrélations qui ont montré que les tailles d'effet mesurant les différences entre les patients (MA et TCL) et les personnes âgées saines dans le décodage des émotions corrôlaient négativement ( $\beta = -0,68$ ,  $p < 0,001$ ) avec le MMSE des patients (MA et TCL), résultats que nous ne retrouvons plus dans l'article après suppression des patients avec TCL.

Le fait que nous ne retrouvons plus ce résultat dans l'article peut suggérer deux choses. Le premier élément pourrait être que la majorité des participants dans les études se trouve à un

stade de sévérité léger ou modéré (uniquement deux études avec des patients présentant un stade sévère). Cela signifie que l'étendue des scores au MMSE s'étale sur une échelle variant de 10 à 26. Dès lors que nous avons inclus les TCL, les scores des MMSE se sont étalés sur une échelle plus large, dépassant la valeur de 26, optimisant ainsi les chances de faire sortir une corrélation significative. Le deuxième élément que nous soulignons dans l'article, pourrait être que l'index de type MMSE est faiblement sensible à des scores mesurant un déficit émotionnel, limitant ainsi les chances de faire sortir une corrélation significative.



**Figure 18 : Déficit progressif dans le décodage des émotions en fonction de l'avancée de la MA**  
TCL : patient avec trouble cognitif léger

L'influence cognitive dans les mécanismes de décodage des émotions dans la MA faisait débat. Nous avons mis en évidence dans notre méta-analyse, un déficit significatif du décodage des émotions des patients comparativement aux sujets âgés sains, que l'influence cognitive (les capacités perceptives ou le statut cognitif global) soit contrôlée ou pas. Ceci suggère qu'il y a une composante déficitaire dans la MA, propre à l'émotion, pour laquelle un déficit est maintenu malgré le contrôle des troubles sur le plan cognitif. Le deuxième résultat que nous avons rapporté est, qu'après le contrôle statistique de l'influence cognitive, le déficit est significativement moindre. Ceci suggère que le décodage des émotions dans la MA est en partie déficitaire parce qu'un patient MA, par définition, présente des troubles cognitifs, entraînant des troubles dans sa capacité à décoder les émotions. Par le contrôle des variables, nous pouvons supposer que les patients ne traitent pas, d'un point de vue perceptuel, le stimulus de la même façon que le font les sujets sains.



En conclusion de notre étude, les résultats de la méta-analyse ont mis en évidence un trouble des capacités à décoder les émotions dans la MA, dès les phases précoces, et partiellement réductible lorsque l'on ajuste les capacités cognitives et perceptuelles des patients à celles des sujets sains. Dans le prochain chapitre, nous chercherons à mettre en évidence l'atteinte fonctionnelle de la structure amygdalienne dans la MA à l'aide d'études expérimentales en comportement et en neuroimagerie. Pour cela, nous utiliserons des paradigmes ainsi que des indices émotionnels saillants (ou pertinents), sensibles à l'activité amygdalienne (Adolphs et al., 2005; Vuilleumier et al., 2003).

## CHAPITRE IV. ETUDES EXPÉRIMENTALES PORTANT SUR LA CARACTÉRISATION FONCTIONNELLE DE L'ATTEINTE AMYGDALIENNE DANS LA MA

---

Dans ce chapitre nous chercherons les origines possibles quant aux perturbations sélectives du traitement des émotions, en particulier de la peur, en lien avec des dysfonctionnements de la structure amygdalienne. Dans un premier temps et à l'aide d'études comportementales inspirées de travaux auprès de patients présentant des atteintes massives des amygdales (Adolphs et al., 2005), nous rechercherons si les patients MA présentent des troubles liés à l'extraction de la saillance émotionnelle d'un stimulus (cf. Chapitre 3, partie 1.2). Plus précisément, nous faisons l'hypothèse selon laquelle les atteintes amygdaliennes présentes dans la MA (cf. Etude 1) s'accompagneront de difficultés dans les processus visant à extraire la saillance émotionnelle d'un stimulus, entraînant donc un déficit du décodage de l'émotion (cf. Etude 3). Dans un deuxième temps, à l'aide d'une étude en IRM fonctionnelle (IRMf), les origines des troubles émotionnels seront recherchées directement sous la forme d'une dysfonction de l'amygdale en lien avec un paradigme sensible à l'activité de cette structure. Ce travail n'est toutefois pas finalisé, puisqu'à ce jour uniquement trois patients sont inclus dans ce protocole d'étude clinique.

### 1. **ETUDE 4 : EXPÉRIMENTATION EN COMPORTEMENT PORTANT SUR LES PATIENTS MA**

Dans les études 4 et 5, nous rechercherons les origines d'un traitement altéré des émotions, et en particulier si celui-ci peut provenir de troubles dans le traitement perceptivo-attentionnel des stimuli. En effet, plusieurs études ont souligné que les patients MA comparativement à des sujets sains présentent des troubles de l'exploration visuelle des scènes (LaBar et al., 2000) et de visages (Ogrocki et al., 2000) émotionnels. En particulier, Ogrocki et collaborateurs (2000), ont mis en évidence que les patients MA explorent moins la région des yeux lors d'une tâche de décodage émotionnel. Or, les yeux figurent justement parmi les indices qui véhiculent l'information émotionnelle la plus saillante, ceci est particulièrement le cas pour les expressions faciales de peur (Schyns et al., 2007; Smith et al., 2007). Il a été suggéré que les patients MA, présenteraient un déficit visuo-attentionnel, conduisant à un trouble dans l'extraction de l'information émotionnelle saillante (Ogrocki et al., 2000; Scinto et al., 1994), conduisant à un trouble du décodage de l'émotion.

L'amygdale joue un rôle clé dans la détection de la pertinence ou saillance émotionnelle d'un stimulus (cf. Chapitre 3, partie 1), mécanisme également à l'origine de l'orientation et de la

capture attentionnelle (Brosch et al., 2011). En particulier, l'implication sélective de la région amygdalienne dans l'orientation de l'attention vers les yeux, a été mise en évidence dans les études d'Adolphs et collaborateurs (2005), portées sur la patiente SM, présentant des atteintes anatomiques massives de l'amygdale. A l'aide de la technique des « bubbles » (Gosselin et Schyns, 2001), Adolphs et collaborateurs (2005) ont mis en évidence l'utilisation préférentielle de la zone des yeux chez les sujets contrôles pour décoder l'émotion de peur, contrairement au patient SM. Il s'agirait donc là d'un défaut de fixation de la région des yeux en lien avec une absence d'amygdale, qui serait à l'origine des troubles dans le décodage des émotions. Pour vérifier cela, Adolphs et collaborateurs (2005) ont fait une tâche de reconnaissance en demandant explicitement à SM de fixer la région des yeux. Dans ce cas, les performances de reconnaissance de la peur de SM ont atteint le niveau de celui des sujets contrôles.

Un des résultats de notre méta-analyse a mis en évidence que le déficit du décodage des émotions dans la MA s'explique en partie par les déficits perceptifs, puisque lorsqu'ils sont pris en compte, le déficit émotionnel est significativement réduit. Dans les études 4 et 5, inspirées de l'étude d'Adolphs et collaborateurs (2005), nous modulerons les stratégies d'exploration visuelle (*i.e.*, stratégies visuo-attentionnelles) des patients lors d'une tâche de décodage émotionnel, où dans une condition, nous laisserons le visage entier (contrôle : condition « visage entier ») et dans l'autre condition, nous orienterons l'attention du patient sur les yeux du stimulus émotionnel (visage amorcé par le regard : condition « regard »). Nous faisons l'hypothèse d'un déficit de décodage émotionnel moindre pour les patients dans la condition « regard » que dans la condition « visage entier ». Cette hypothèse repose sur l'idée que les déficits émotionnels dans la MA, en lien avec la dysfonction amygdalienne (*i.e.*, trouble dans la détection de la saillance émotionnelle), pourraient être (en partie) compensés lorsque l'orientation attentionnelle est dirigée sur l'indice saillant (condition « regard »). Dans l'optique de caractériser la MA le plus finement possible, en particulier dans les phases précoces de la maladie à des fins diagnostiques, nous chercherons à mettre cela en évidence chez des patients en phases débutantes de la MA, c'est-à-dire présentant des degrés de sévérité léger de la maladie. L'**Expérience 4** est décrite en détail dans l'article figurant ci-dessous.

## **Fear recognition impairment in early-stage Alzheimer's disease: When focusing on the eyes region improves performance**

**Yanica Klein-Koerkamp**<sup>\*1,2</sup>, Pascal Hot<sup>\*1,2</sup>, Céline Borg<sup>3</sup>, Aurélie Richard<sup>3</sup>, Isabella Zsoldos<sup>1,2</sup>, Adeline Paignon<sup>1,2</sup>, Catherine Thomas Antérion<sup>3</sup>, Monica Baciú<sup>1,4</sup>

**\*These authors contributed equally to this work.**

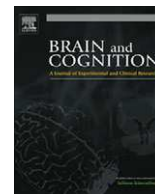
- 1- Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (CNRS UMR-5105), Grenoble, France
- 2- Université de Savoie, BP 1104, 73011 Chambéry Cedex, France
- 3- Unit of Neuropsychology, Department of Neurology, CHU Nord, Saint Etienne, France.
- 4- Université Pierre Mendès France, BP 47, 38040 Grenoble Cedex 9, France

### **Abstract**

A decline in the ability to identify fearful expression has been frequently reported in patients with Alzheimer's disease (AD). In patients with severe destruction of the bilateral amygdala, similar difficulties have been reduced by using an explicit visual exploration strategy focusing on gaze. The current study assessed the possibility of applying a similar strategy in AD patients to improve fear recognition. It also assessed the possibility of improving fear recognition when a visual exploration strategy induced AD patients to process the eyes region. Seventeen patients with mild AD and 34 healthy subjects (17 young adults and 17 older adults) performed a classical task of emotional identification of faces expressing happiness, anger, and fear in two conditions: The face appeared progressively from the eyes region to the periphery (eyes region condition) or it appeared as a whole (global condition). Specific impairment in identifying a fearful expression was shown in AD patients compared with older adult controls during the global condition. Fear expression recognition was significantly improved in AD patients during the eyes region condition, in which they performed similarly to older adult controls. Our results suggest that using a different strategy of face exploration, starting first with processing of the eyes region, may compensate for a fear recognition deficit in AD patients. Findings suggest that a part of this deficit could be related to visuo-perceptual impairments. Additionally, these findings suggest that the decline of fearful face recognition reported in both normal aging and in AD may result from impairment of non-amygdalar processing in both groups and impairment of amygdalar-dependent processing in AD.

**Key words:** Mild Alzheimer's disease, fearful faces, eyes region, remediation





## Fear recognition impairment in early-stage Alzheimer's disease: When focusing on the eyes region improves performance

Pascal Hot<sup>a,b,\*</sup>, Yanica Klein-Koerkamp<sup>a,b,1</sup>, Céline Borg<sup>c</sup>, Aurélie Richard-Mornas<sup>c</sup>, Isabella Zsoldos<sup>a,b</sup>, Adeline Paignon Adeline<sup>a,b</sup>, Catherine Thomas Antérion<sup>c</sup>, Monica Baciú<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, CNRS UMR-5105, Grenoble, France

<sup>b</sup> Université de Savoie, BP 1104, 73011 Chambéry Cedex, France

<sup>c</sup> Unit of Neuropsychology, Department of Neurology, CHU Nord, Saint Etienne, France

<sup>d</sup> Université Pierre Mendès France, BP 47, 38040 Grenoble Cedex 9, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Accepted 4 February 2013

Available online 16 March 2013

#### Keywords:

Mild Alzheimer's disease (AD)

Fearful faces

Eyes region

Remediation

### ABSTRACT

A decline in the ability to identify fearful expression has been frequently reported in patients with Alzheimer's disease (AD). In patients with severe destruction of the bilateral amygdala, similar difficulties have been reduced by using an explicit visual exploration strategy focusing on gaze. The current study assessed the possibility of applying a similar strategy in AD patients to improve fear recognition. It also assessed the possibility of improving fear recognition when a visual exploration strategy induced AD patients to process the eyes region. Seventeen patients with mild AD and 34 healthy subjects (17 young adults and 17 older adults) performed a classical task of emotional identification of faces expressing happiness, anger, and fear in two conditions: The face appeared progressively from the eyes region to the periphery (eyes region condition) or it appeared as a whole (global condition). Specific impairment in identifying a fearful expression was shown in AD patients compared with older adult controls during the global condition. Fear expression recognition was significantly improved in AD patients during the eyes region condition, in which they performed similarly to older adult controls. Our results suggest that using a different strategy of face exploration, starting first with processing of the eyes region, may compensate for a fear recognition deficit in AD patients. Findings suggest that a part of this deficit could be related to visuo-perceptual impairments. Additionally, these findings suggest that the decline of fearful face recognition reported in both normal aging and in AD may result from impairment of non-amygdalar processing in both groups and impairment of amygdalar-dependent processing in AD.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1. Introduction

Cumulative evidence suggests that, parallel to classical episodic memory deficit, several “nonmemory” declines could occur in the early stages of Alzheimer's disease (AD). Specifically, a growing number of studies have recently focused on emotional processing in AD patients (Chaby & Narme, 2009; McLellan, Johnston, Dalrymple Alford, & Porter, 2008), showing that a decline could occur in the earliest stages of the disease (Bediou et al., 2009; Kohler et al., 2005), including mild cognitive impairment (i.e., MCI; Spoleini et al., 2008). Previous studies of emotional processing in AD have suggested that methodological factors could modulate the deficit in the context of facial emotion recognition (McLellan et al., 2008). In particular, performance could be varied across

the type of emotions (Table 1), suggesting that the ability to decode positive emotions is preserved in both normal aging and AD, whereas the ability to decode negative emotions is impaired (Guaita et al., 2009; Phillips, Scott, Henry, Mowat, & Bell, 2009; Rosen et al., 2006).

In the context of negative emotions, it was proposed that the deficit occurs for specific emotions. A decline in the ability to identify fear emotions has mainly been demonstrated (Burnham & Hogervorst, 2004; Drapeau, Gosselin, Gagnon, Peretz, & Lorrain, 2009; Hargrave, Maddock, & Stone, 2002; Henry et al., 2008; Lavenex, Pasquier, Lebert, Petit, & Van der Linden, 1999; Phillips et al., 2009; Weiss et al., 2008; Wiecheteck Ostos, Schenk, Baenziger, & von Gunten, 2011). Recent neuroimaging studies confirm that the “emotional brain” is touched early in AD, with histopathological and atrophic damage reported in the amygdala (Horinek et al., 2006; Poulin, Dautoff, Morris, Barrett, & Dickerson, 2011). Functional roles identified for the amygdala (Whalen & Phelps, 2009; Whalen et al., 1998) support the suggestion that deficits in the processing of facial emotion recognition should be greater for fear faces in AD patients.

\* Corresponding author. Address: Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, LPNC, UMR CNRS 5105, UFR LLSH, Université de Savoie, Domaine Universitaire de Jacob-Bellecombette, BP 1104, 73011 Chambéry Cedex, France.

E-mail address: [pascal.hot@univ-savoie.fr](mailto:pascal.hot@univ-savoie.fr) (P. Hot).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

Surprisingly, considerable variations in this ability have been found across AD studies (see Table 1 and Klein-Koerkamp, Beaudoin, Baciú, & Hot, 2012). One explanation for this discrepancy has been that deficits in the identification of emotion increase with AD severity (Bediou et al., 2009; Spoletini et al., 2008; Weiss et al., 2008). Most of these studies considered only one AD sample of mildly affected patients (see Table 1, Mini-Mental State Examination  $\geq 18$ ); diminished abilities were, however, shown to further increase with AD progression. Patients with moderate cognitive impairments have reduced emotional naming abilities compared with mildly affected patients (Spoletini et al., 2008; Weiss et al., 2008) further demonstrated that an early impairment in emotion decoding abilities of a low-intensity fearful face was already present in the setting of mild cognitive impairment (Spoletini et al., 2008), again emphasizing a selective deficit in the identification of fear emotions in the initial stage of AD.

A possible explanation for the selectivity of emotion recognition impairments in AD can be found in face-processing models. Numerous studies have proposed that modulating specific features among emotional faces could contribute to a change in reaction time in the labeling of emotion in healthy subjects (Adams & Kleck, 2003, 2005; Sander, Grandjean, Kaiser, Wehrle, & Scherer, 2007). For example, a threatening stimulus that displays faces with a direct gaze enhances the perception of anger, whereas displaying faces with an averted gaze facilitates the perception of fear (Adams & Kleck, 2003). The eyes thus carry information relevant to perceiving emotion, and this was demonstrated particularly with fear emotions. As used in the “bubbles” paradigm, authors have demonstrated that the eyes are particularly relevant for discriminating fear from other emotions (Schyns, Petro, & Smith, 2007; Smith, Gosselin, & Schyns, 2007). Interestingly, AD patients show difficulties in extracting this crucial emotional information from a visual stimulus. By measuring eye movements, Ogrocki, Hills, and Strauss (2000) reported that AD patients spent less time scanning the emotional face and, in particular, fixated less on the eyes area than healthy older adults (HOAs) did. Although AD patients “see” the emotional stimuli, they (1) possibly explore their environment less, or (2) may not cognitively process visual information in the same way that HOAs do (Daffner, Mesulam, Cohen, & Scinto, 1999; Daffner, Scinto, Weintraub, Guinesssey, & Mesulam, 1992; Scinto et al., 1994). Similar disturbances in identifying facial features have been observed in autistic disorders (Dawson, Webb, & McPartland, 2005) with particular difficulties in processing the eyes region (Klin, Jones, Schultz, Volkmar, & Cohen, 2002). As in AD, oculomotor exploration revealed that autistic patients spent less time on the eyes region than healthy subjects did (Hernandez et al., 2009). These AD deficits translated to apparent impairments in facial emotion identification, which were therefore related to impaired visual exploration strategies (Ogrocki et al., 2000). Crucially, AD patients may allocate attention differently to the most salient aspects of the face (Ogrocki et al., 2000; Scinto et al., 1994).

Moreover, numerous AD researchers have examined visual and perceptual abilities as a potential cognitive deficit suspected to interfere with emotional decoding scores (Albert, Cohen, & Koff, 1991; Bucks & Radford, 2004; Burnham & Hogervorst, 2004; Cadieux & Greve, 1997; Guaita et al., 2009; Koff, Zaitchik, Montepare, & Albert, 1999; Ogrocki et al., 2000; Roudier et al., 1998). They made the assumption that the emotional deficits are related to a deficit in visuo-spatial processing or impairment in the ability to visually extract relevant facial traits. To control visual processing, numerous researchers have assessed the ability of AD patients to process facial cues through their ability to process facial identity (Table 1). Among these control tasks, the Benton Facial Recognition Test (Benton, 1983), the facial gender discrimination task, and the identity discrimination tasks of the Florida Affect Battery (Bowers, Blonder, & Heilman, 1998) are commonly used (Table 1). When

AD patients' cognitive and perceptual abilities were controlled for, the deficit in emotional recognition was significantly decreased using morphing (Maki, Yoshida, Yamaguchi, & Yamaguchi, 2012) or statistical procedures (see Table 1; Albert et al., 1991; Cadieux & Greve, 1997; Freedman, Binns, Black, Murphy, & Stuss, 2012; Hargrave et al., 2002; Henry et al., 2008; Klein-Koerkamp et al., 2012). This result means, therefore, that AD patients' emotional performances could be improved when perceptual impairments are taken into account. Nevertheless, none of the previous AD studies has investigated whether emotional performance could be improved by modulating a patient's visual exploration strategy. This assumption is supported by findings from a well-designed study performed by Adolphs et al. (2005) on a patient (SM) who presented massive and bilateral damage of the amygdala. SM had a selective impairment in fear recognition, which disappeared when she was instructed to judge the facial expression by focusing on the eyes region. The fact that SM was able to identify fearful faces by orienting attention on the eyes region highlighted the key role of the amygdala. In addition to being a structure of fear processing (Breiter et al., 1996; Fusar-Poli et al., 2009; Morris et al., 1996; Vuilleumier & Pourtois, 2007; Whalen et al., 2004), the amygdala, when atrophied, could induce impairment of a visual exploration strategy (Adolphs et al., 2005), leading to difficulties in the extraction of salient features of the emotional stimulus.

Congruent with the idea that patients with AD have difficulties in processing emotions, in particular of fear, we aim to test the hypothesis that these deficits could be remediated. Knowing the contribution of visuo-perceptual deficits to emotional performance in AD (Klein-Koerkamp et al., 2012), we predict that fear recognition can be improved by modulating the visual exploration strategy, which suggests a deficit in the spontaneous direction of visual attention to this face region, instead of a loss in the ability to process emotional information. In the protocol, we presented faces in two conditions: (a) global, which presents the whole face; and (b) eyes region-to-face, which presents first the eyes followed by the other facial regions. Emotion recognition was tested in mild AD patients as compared with healthy participants (older and younger adults). We predicted that (a) AD patients would show impairment of fear recognition in the global condition, and (b) the deficit would be corrected during the eyes region condition. To assess the specificity of the eyes region condition, we also assessed the ability of AD patients to recognize angry faces. Most studies have reported that the recognition of anger was reduced in HOAs compared with young controls (Calder et al., 2003; Henry et al., 2008; Maki et al., 2012), but that there was no significant difference between AD and HOA performance (Table 1; Bucks & Radford, 2004; Burnham & Hogervorst, 2004; Drapeau et al., 2009; Fernandez-Duque & Black, 2005; Hargrave et al., 2002; Lavenu et al., 1999; Weiss et al., 2008; Wiecheteck Ostos et al., 2011). Anger is, however, sometimes more impaired in patients for specific emotional tasks (Bediou et al., 2009; Granato, Godefroy, Van Gansberghe, & Bruyer, 2009; Henry et al., 2008; Maki et al., 2012; Phillips et al., 2009; Spoletini et al., 2008). On the whole, we expect that the assessment of anger identification will provide a useful index of changes in emotion processing during normal aging.

## 2. Method

### 2.1. Participants

Fifty-one subjects participated in the study: 17 were patients with probable mild AD (mean age  $\pm$  SD: 74.1  $\pm$  4.2 years), 17 were healthy young adults (mean age  $\pm$  SD: 21  $\pm$  2.4 years), and 17 were HOAs (mean age  $\pm$  SD: 74.1  $\pm$  4.1 years). There were 10 males and seven females in each group. All subjects were native French speakers and were recruited in the Neuropsychology Unit at the

**Table 1**

Summary of research on the recognition of facial expressions in AD.

Authors	Sample size	Sample cognitive state	Task	Control task for perceptual abilities	Emotions	Results
Albert et al. (1991)	AD = 19 HOA = 19	MDRS: HOA: 134 MDRS AD: 101 (15)	Discrimination Naming Selection	Identity discrimination	N H N Sa A H S N Sa D A F H N Sa A	AD < HOA AD < HOA; AD = HOA <sup>a</sup> AD < HOA; AD < HOA <sup>a</sup> AD < HOA; AD < HOA <sup>a</sup>
Allender & Kaszniak (1989)	AD = 13 HOA = 10	MDRS HOA: 137,5 (3) MDRS AD: 107,6 (19,3)	Naming	Benton Facial Recognition Test	N I H Sh Sa D A C	AD < HOA AD < HOA
Bediou et al. (2009)	AD = 10 HOA = 50	MMSE HOA: 30 MMSE AD: 21,1 (1,6)	Naming Naming Naming	Gender discrimination	N D A H F D; F; H A	AD = HOA AD < HOA AD = HOA AD < HOA
Bucks and Radford (2004)	AD = 12 HOA = 12	MMSE HOA: 28 (1), range 27–29 MMSE AD: 18,8 (2,5), range: 12–22	Discrimination Matching Naming Naming Selection Discrimination – Naming – Selection – Matching Naming + Selection + Matching Naming + Selection + Matching	Identity discrimination	N H Sa A F N H Sa A F N H Sa A F N H; Sa; A; F; N H Sa A F N H Sa A F N F; N; Sa; A H	AD = HOA AD = HOA AD = HOA AD = HOA AD < HOA; AD < HOA <sup>a</sup> ; AD = HOA <sup>b</sup> AD < HOA AD = HOA AD < HOA
Burnham & Hogervorst (2004)	AD = 13 HOA = 13	MMSE HOA: 29 (0,8), MMSE AD: 21 (7,3)	Matching Matching		H; F; Sa A; D; S	AD < HOA AD = HOA
Cadieux and Greve (1997) <sup>d</sup>	AD sample 1: 8 AD sample 2 = 10, HOA = 15	MDRS HOA: 141,2 (2,7) MDRS AD: 122,45 (5,8)	Discrimination Matching Selection Naming	Identity discrimination	N H Sa A F N H Sa A F N H Sa A F N H Sa A F N	AD sample 1 = HOA, AD sample 2 = HOA AD Sample 1 < HOA, AD Sample 2 < HOA, AD Sample 1 < HOA <sup>a</sup> AD Sample 2 = HOA <sup>a</sup> AD Sample 1 = HOA, AD Sample 2 < HOA, AD Sample 1 < HOA, AD Sample 2 < HOA, AD Sample 1 < HOA <sup>a</sup> AD Sample 2 = HOA <sup>a</sup> AD Sample 1 = HOA, AD Sample 2 < HOA
Drapeau et al. (2009)	AD = 7 HOA = 16	MMSE HOA: 27,9 (1), MMSE AD: 23,3 (4)	Naming Naming		H; A; S Sa; F	AD = HOA AD < HOA
Fernandez-Duque and Black (2005)	AD = 8 HOA = 10  AD = 9 HOA = 10	MMSE HOA: 29 (0,7), MMSE AD: 24,08 (2)  MMSE HOA: 29 (0,7), MMSE AD: ≈24,08 (2)	Discrimination Naming Naming	Benton Facial Recognition Test Gender discrimination	N H F SA D A H F Sa D A S H; N; S; Sa; D; F; A H S D Sa F A	? ? AD < HOA AD = HOA AD = HOA

(continued on next page)



Table 1 (continued)

Authors	Sample size	Sample cognitive state	Task	Control task for perceptual abilities	Emotions	Results
Freedman et al. (in press)	AD = 21 HOA = 31	MMSE HOA: 29,1 (0,9), MMSE AD: 24,6 (3,4)	Naming	Benton Facial Recognition Test	N	AD = HOA <sup>c</sup>
			Naming <b>Naming</b>		H Sa A N <b>H</b> ; Sa; <b>A</b> ; N	AD = HOA <sup>c</sup> <b>AD = HOA<sup>c</sup></b>
Garcia Rodriguez et al. (2009)	AD = 12 HOA = 18	MMSE HOA: 30, MMSE AD: 20,6	Naming		H Sa S F A N	AD < HOA
Granato et al. (2009)	AD = 12 HOA = 12	MMSE HOA: 30 (0,5), MMSE AD: 26 (2,4)	Naming + Matching		H A S Sa F D N	AD < HOA
			<b>Naming + Matching</b> Naming + Matching		<b>F</b> Sa	<b>AD &lt; HOA</b> AD = HOA
Hargrave et al. (2002)	AD = 22 HOA = 14	MMSE HOA: 29,1 (1,4), MMSE AD: 18,5 (4,4), range: 9–26		Benton Facial Recognition Test	N	AD < HOA
			Discrimination		H A S Sa F D	AD < HOA; AD < HOA <sup>a</sup>
			Matching		H A S Sa F D	AD < HOA; AD < HOA <sup>a</sup>
			<b>Matching</b>		<b>H</b> ; <b>A</b> ; S; Sa; <b>F</b> ; D	<b>AD &lt; HOA</b>
			Naming		H A S Sa F D	AD < HOA; AD < HOA <sup>a</sup>
			<b>Naming</b>		<b>H</b> ; <b>A</b> ; D	<b>AD = HOA</b>
			<b>Naming</b>		S; Sa; <b>F</b>	<b>AD &lt; HOA</b>
Henry et al. (2008)	AD = 24 HOA = 30	MMSE HOA: 28,8 (1,09), MMSE AD: 24,2 (3,56)		Benton Facial Recognition Test	N	AD = HOA
			Naming		H S F Sa D A	AD < HOA
			Naming		D	AD = HOA
			<b>Naming</b>		<b>F</b> ; <b>A</b> ; <b>H</b>	<b>AD &lt; HOA</b> ; <b>AD &lt; HOA<sup>a</sup></b> ; <b>AD = HOA<sup>b</sup></b>
			Naming		S; Sa	AD = HOA
Lavenu et al. (1999)	AD = 20 HOA = 12	MMSE HOA: 29,5 (0,52), MMSE AD: 22,9 (3,22)	Discrimination		A D F H Sa S C	AD = HOA
			<b>Discrimination</b>		<b>A</b> ; D; <b>F</b> ; <b>H</b> ; Sa; S; C	<b>AD = HOA</b>
			Naming		A D F H Sa S C	AD = HOA
			<b>Naming</b>		<b>A</b> ; D; Sa; S; <b>H</b>	<b>AD = HOA</b>
			<b>Naming</b>		<b>F</b> ; C	<b>AD &lt; HOA</b>
Maki et al. (2012)	AD = 12 HOA = 17	AD = CDR 1	<b>Matching</b>		<b>H</b>	<b>AD = HOA</b>
			<b>Matching</b>		Sa; S; <b>A</b>	<b>AD &lt; HOA</b>
			<b>Matching</b>		D; <b>F</b>	<b>AD = HOA</b>
Ogrocki et al. (2000)	AD = 17 HOA = 15	MMSE HOA: 29,2 (0,7), MMSE AD: 21,8 (3,8)	Naming		H Sa A N	AD = HOA
Phillips et al. (2009)	AD = 27 HOA = 30	MMSE HOA: 29,4 (1,04) range HOA: >25, MMSE AD: 22,07 (4,19) range AD: 16–28		Benton Facial Recognition Test	N	AD < HOA
			Discrimination		S F A D Sa	AD < HOA
			Naming		H Sa A F D S N	AD < HOA
			<b>Naming</b>		<b>H</b> ; D	<b>AD = HOA</b>
			<b>Naming</b>		Sa; <b>A</b> ; <b>F</b> ; S	<b>AD &lt; HOA</b>
Roudier et al. (1998)	AD = 31 HOA = 14	MMSE HOA: 26,07 (1,79), MMSE AD: 16,18 (1,69)		Identity Discrimination	N	AD < HOA
			Discrimination		H A Sa N	AD = HOA
			Naming		H A Sa N	AD < HOA
			Selection		H A Sa N	AD < HOA
Spoletini et al. (2008)	AD = 50 HOA = 50	MMSE HOA: 27,82 (1,75), MMSE AD: 22,04 (3,32)		Benton Facial Recognition Test	N	AD < HOA

Table 1 (continued)

Authors	Sample size	Sample cognitive state	Task	Control task for perceptual abilities	Emotions	Results
Weiss et al. (2008)	Mild AD = 23 Moderate AD: 30 HOA = 35	MMSE HOA: 28,9 (1), MMSE Mild AD: 22,5 (1,5) MMSE Moderate AD: 16,3 (2,7)	Naming		H Sa A F D N	AD < HOA
			<b>Naming</b>		<b>H; Sa; A; F; D; N</b>	<b>AD &lt; HOA</b>
			Naming		H A Sa F N	Mild AD < HOA; Moderate AD < HOA
Weiss et al. (2008)	Mild AD = 23 Moderate AD: 30 HOA = 35	MMSE HOA: 28,9 (1), MMSE Mild AD: 22,5 (1,5) MMSE Moderate AD: 16,3 (2,7)	<b>Naming</b>		<b>H</b>	<b>Mild AD = HOA; Moderate AD &lt; HOA</b>
			Naming		Sa; N	Mild AD < HOA; Moderate AD < HOA
			<b>Naming</b>		<b>A</b>	<b>Mild AD = HOA; Moderate AD = HOA</b>
Werheid et al. (2011)	AD = 18 HOA = 18	MMSE HOA: 29,5 (0,7), MMSE AD: 24,6 (2,9)	<b>Naming</b>		<b>F</b>	<b>Mild AD &lt; HOA; Moderate AD &lt; HOA</b>
			Naming		H N A	AD = HOA
			Naming			
Wiecheteck Ostos et al. (2011)	AD = 12 HOA = 12	MMSE HOA: 29,78 (0,5), MMSE AD: 23,48 (3,2)	<b>Naming</b>		A; H; Sa	<b>AD = HOA</b>
			<b>Naming</b>		D; F	<b>AD &lt; HOA</b>

Note: AD: Alzheimer's disease. HOA: healthy older adult. H: happiness. Sa: sadness. S: surprise. F: fear. D: disgust. A: anger. N: neutral. C: contempt. I: interest. Emotions separated by ";" indicate that the results are considered for emotions separately. MMSE: Mini-Mental State Examination. CDR: Clinical Dementia Rating scale. MDRS: Mattis Dementia Rating Scale. DRS: Dementia Rating Scale. Mean (standard deviation) of the MMSE, MDRS, or DRS is indicated in the sample cognitive state column. AD < HOA means that AD patients' performances were significantly lower than those of HOAs. AD = HOA means that AD patients' emotional performances were similar to those of HOAs. Inspired by the Florida affect battery (Bowers et al., 1998), we classified four main emotional tasks: naming (with or without emotional label), selection, matching, and discrimination. In the emotional naming task, the participant is presented with an emotional face and has to name it. Depending on the specific task being considered, the name has to be either spontaneously and verbally produced, or selected from a set of labels. In the emotional selection task, subjects are given the name (orally) or a printed label (visually) of an emotion and asked to select, from a set of various emotional faces, the stimulus that corresponds to the target emotion. In the emotional matching task, subjects are shown an emotional target and asked to match it with one of several alternatives. Emotional matching tasks most often involve identical stimuli (i.e., both the target and the alternatives are faces). Finally, in the emotion discrimination task, the participant is required to look at pairs of visual stimuli and to indicate whether the emotions shown are the same or different or which stimulus is emotional. Control tasks for perceptual abilities were measured through nonemotional matching and discrimination tasks (McLellan et al., 2008): the Benton Test of Facial Recognition (Benton, 1983), the facial gender discrimination task, and the identity discrimination tasks of the Florida affect battery (Bowers et al., 1998).

<sup>a</sup> Indicates results in which performances of the visuo-perceptual task (control task for perceptual abilities) were entered as covariates in the analysis.

<sup>b</sup> Indicates results in which general cognitive performances were entered as covariates in the analysis.

<sup>c</sup> Indicates results in which age and education and performances of the Benton Facial Recognition Test, MMSE, and executive functions were entered as covariates in the analysis.

<sup>d</sup> The two samples of AD subjects were based on patients' performance on the visuo-spatial and verbal skills tasks. Bold typeface highlights literature results for anger, happiness, and fearful emotions, which were also considered in this study.

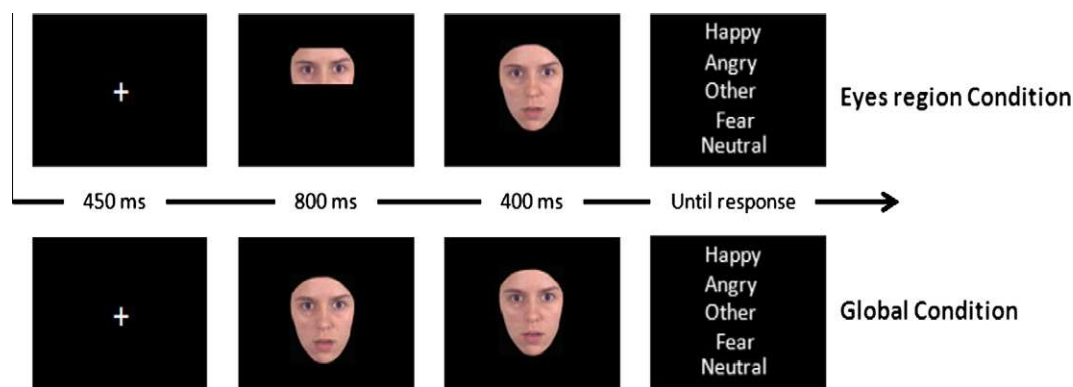
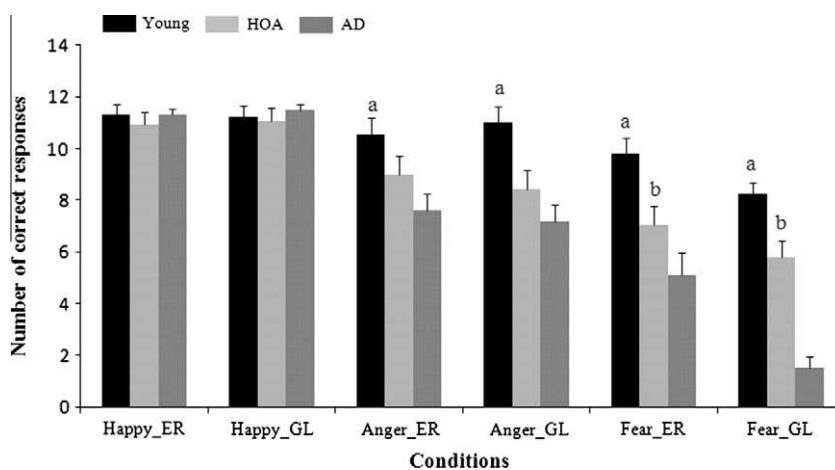
**Table 2**

Socio-demographic characteristics and neuropsychological performance.

Neuropsychological score	AD patients (n = 17)	HOAs (n = 17)	Young adults (n = 17)
Age (years $\pm$ SD)	74.1 $\pm$ 4.2	74.1 $\pm$ 4.1	21 $\pm$ 2.4
Education			
% level 1	12	18	6
% level 2	53	47	47
% level 3	35	35	47
Sex ratio (M/F)	10/7	10/7	10/7
MMSE (M $\pm$ SD)	24.64 $\pm$ 1.7	29.2 $\pm$ 0.7	NA
Short form BFRT	44.9 $\pm$ 3.9	44 $\pm$ 4.7	NA
Apathy evaluation nurse form	0.17 $\pm$ 0.5	NA	NA
Praxy (/5 $\pm$ SD)	4.58 $\pm$ 0.9	NA	NA
Cued + free recall (/48 $\pm$ SD) <sup>a</sup>	34.27 $\pm$ 6.3	NA	NA
Sum of free recall (/48 $\pm$ SD) <sup>a</sup>	11.82 $\pm$ 4.3	NA	NA
Fluency	14.53 $\pm$ 4.9	NA	NA

Note. AD = Alzheimer's disease; HOAs = healthy older adults; education: level 1 = basic school-leaving qualification and vocational training qualification, level 2 = from secondary school certificate until high school diploma, level 3 = high school diploma and higher education; M = male; F = female; MMSE = Mini-Mental State Examination; BFRT = Benton Facial Recognition Test; NA = not available.

<sup>a</sup> Corresponds to subscores of the Grober & Buchke task (1987).

**Fig. 1.** Experimental procedure.

**Fig. 2.** Mean of the number of correct responses as a function of emotional expression and visual presentation in young, healthy older adults (HOAs) and patients with Alzheimer's disease (AD). The error bar represents the standard error to the mean. *a* = significant difference between young adults and HOAs,  $p < .001$ ; *b* = significant difference between HOAs and AD patients,  $p < .001$ . ER = eyes region condition, GL = global condition.

Department of Neurology of Saint Etienne Hospital. The AD patients were selected after neurological examination, structural magnetic resonance imaging, and neuropsychological assessment with criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association for probable AD (McKhann et al., 1984). The mean Mini-Mental State Examination (MMSE) score of AD

patients (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Hugonot-Diener, Barbeau, Michel, Thomas-Antérion, & Robert, 2008) was  $24.6 \pm 1.7$  (range: 23–28). The healthy young subjects were students at the Université de Savoie and the healthy older subjects (mean MMSE score  $\pm$  SD:  $29.2 \pm 0.7$ ; range: 28–30) were members of the Université Savoissienne du Temps Libre, a French association dedicated to the diffusion of academic knowledge toward elderly people. They



**Fig. 3.** Index of performance improvement (IPI, %) for recognition of emotional faces (happiness, anger, and fear) in young, healthy older adults (HOAs) and patients with Alzheimer's disease (AD). The error bar represents the standard error to the mean. \*: significant difference between HOAs and AD patients,  $p < .005$ .

were matched to AD patients for age, gender, and education level (Table 2).

Exclusion criteria included use of antipsychotic medication, history of severe medical or surgical illness, and other neurological or visual disorders. In addition, participants with deficits in facial processing (score below 37 on the Benton Test of Facial Recognition; Benton, 1983) and with depressive conditions (score above 15 on the Geriatric Depression Scale, Yesavage et al., 1983; or above 8 on the Hospital Anxiety and Depression Scale, Zigmond & Snaith, 1983) were excluded from the study. The Regional Ethics Committee approved the study and all participants gave their informed consent to participate in it.

## 2.2. Stimuli

Stimuli were partly those used in previous morphed face databases (Bediou et al., 2005, 2009). These morphed faces were obtained for each emotional category (anger, fear, and happiness) and for each individual face (two Caucasian males and two Caucasian females). Two types of photographs were used: the highly intense, corresponding to 100% emotion (anger, fear, and happiness), and the least intense, corresponding to 0% emotion (neutral).

## 2.3. Procedure

Stimuli were randomly presented on a computer screen, each for 1200 ms, preceded by a fixation cross (450 ms) and followed by a black screen with written words describing five possible emotion labels (happiness, anger, fear, neutral, or other), which was maintained until the response was provided (Fig. 1). Half of the stimuli were shown as an integrated, whole face (global condition) and the other half were shown progressively starting with the eyes region (eyes region condition). A total of 72 trials were randomly presented, corresponding to the faces of four individuals presented three times in each condition. In the eyes region condition, the gaze was presented for 800 ms and the whole face appeared for 400 ms (1200 ms in total). The screen position of the words was the same for identical trials and was counterbalanced across participants. Participants were required to match each face with the word that best described the emotional expression of the displayed face. They gave the response by pressing a manual key with the dominant hand. Face pictures were trimmed to remove external features (neck, ears, and hairline). All face pictures were

330 × 440 pixels. Gaze pictures were built to show only the area of the eyes. All gaze images were 330 × 108 pixels. The visual angle of the image displayed was 18 degrees (at a viewing distance of 30 cm). For each condition, a mean score of correct recognition was then calculated.

## 2.4. Statistical analysis

The dependent variable was the number of correct responses (CRs) during the emotion recognition task. In addition, to assess how visual presentation modulates the effect of group × emotional expression, we determined a specific variable, the index of performance improvement (IPI), which corresponds to the percentage of performance changes in gaze compared with the global condition ( $[(CR(\text{gaze}) - CR(\text{global})) / CR(\text{global})] \times 100$ ).

Repeated-measure analyses of variance (ANOVA) were conducted on performance (CRs) with three groups (young, HOA, AD) and with emotional expression (happiness, anger, fear) and visual presentation (eyes region, global) as the within-subjects factors. For all ANOVAs, we used the Greenhouse-Geisser epsilon correction to adjust the degrees of freedom of  $F$  ratios when appropriate.

Planned comparisons were performed between groups for each combination of emotion/visual condition. Furthermore, a repeated-measure ANOVA on the IPI was computed with three groups (young, HOA, AD) and with emotional expression (happiness, anger, fear) as the within-subjects factor. This analysis assessed the modulation of emotion identification when the attention of the participants was focused on the eyes region.

## 3. Results

Statistical analysis showed a significant main effect of group [ $F(2,48) = 32.34$ ,  $p < .001$ ] and of emotional expression [ $F(2,96) = 71.47$ ,  $p < .001$ ], but not a main effect of the visual presentation [ $F(1,48) = 1.71$ ,  $ns$ ]. The significant group effect stemmed from better responses in the young adult participants compared with the HOA participants [ $F(1,48) = 28.55$ ,  $p < .001$ ], whereas no significant difference in responses was noticed between HOA and AD participants [ $F(1,48) = 2.25$ ,  $ns$ ]. The significant emotion effect was explained by better performance for happy faces compared with other emotions (anger:  $F(1,48) = 69.38$ ,  $p < .001$ ; fear:  $F(1,48) = 128.11$ ,  $p < .001$ ). In addition, fearful faces induced lower scores than angry faces did [ $F(1,48) = 12.96$ ,  $p < .001$ ].

Moreover, ANOVA revealed a significant interaction in group × emotional expressions × visual presentation [ $F(4,96) = 2.82$ ,  $p < .05$ ], allowing us to evaluate the impact of the group factor on each condition (Fig. 2). Post hoc comparisons showed better performances for the recognition of happy faces compared with the other emotions, for both HOA [ $F(1,48) = 31.37$ ,  $p < .001$ ] and AD participants [ $F(1,48) = 92.11$ ,  $p < .001$ ]. In addition, young participants had better performances in identifying fear and anger than did HOA participants (fear:  $F(1,48) = 67.31$ ,  $p < .001$ ; anger:  $F(1,48) = 24.54$ ,  $p < .001$ ) and AD patients (fear:  $F(1,48) = 617.31$ ,  $p < .001$ ; anger:  $F(1,48) = 24.54$ ,  $p < .001$ ). Globally, AD patients had worse performances for fearful faces than did the two control groups [ $F(1,48) = 64.10$ ,  $p < .001$ ]. No significant difference was observed for anger recognition between HOA and AD participants [ $F(1,48) = 1.29$ ,  $ns$ ], suggesting that AD patients did not have a further decline in anger recognition relative to the decline resulting from normal aging. To assess how visual presentation modulates the effect of group for a specific emotional expression, an ANOVA was performed with the IPI measure, which showed a significant effect [ $F(4,96) = 2.62$ ,  $p < .05$ ]. As illustrated in Fig. 3, IPI was significantly greater for fear recognition

[ $F(1,48) = 8.40$ ,  $p < .005$ ] compared with the recognition of happy expressions [ $F(1,48) = 0.21$ ,  $ns$ ] and anger expressions [ $F(1,48) = 1.82$ ,  $ns$ ]. That is, the eyes region condition improves only fear identification. Most important, AD patients, but not young controls and HOA participants, showed significant improvement in fear recognition during gaze presentation (AD patients:  $F(1,48) = 11.43$ ,  $p < .005$ ; young controls:  $F(1,48) = 0.88$ ,  $ns$ ; HOAs:  $F(1,48) = 2.46$ ,  $ns$ ), with a performance improvement of 120%.

#### 4. Discussion

Overall, our study demonstrates preservation in the ability of HOA and AD patients to identify happy faces, a deficit in the recognition of anger in HOAs versus young adults, and an impairment of fear identification in AD patients relative to HOAs. Interestingly, our findings show that the performances of patients with mild AD were significantly improved in the eyes region condition, specifically for fear emotions. This visual strategy was shown to partially compensate for the deficit, a pattern of improvement that was not shown in the context of normal aging. This compensatory method could be relevant to improve social interaction in the early stages of the disease, considering that diminished abilities in emotion discrimination adversely affect social functioning and quality of life (Kohler et al., 2005).

Our results are in accordance with an extensive literature showing that a decline in identifying anger (Calder et al., 2003; Isaacowitz et al., 2007; Phillips, MacLean, & Allen, 2002; Sullivan & Ruffman, 2004; Sullivan, Ruffman, & Hutton, 2007) and fear (Isaacowitz et al., 2007; Ruffman, Henry, Livingstone, & Phillips, 2008; Sullivan & Ruffman, 2004) occurs progressively in normal aging (HOAs vs young controls), whereas happiness recognition is mostly preserved (Ruffman et al., 2008; Williams et al., 2009). In line with the AD literature (Table 1), we also found that the performances in AD patients were similar to those in HOAs for happiness and anger, whereas we observed a deficit in the performance of AD patients for fear recognition. The fact that spatial processing in the eyes region did not allow HOAs to improve their performance suggests that the decline in the ability to decode emotions in healthy aging is not associated with impairment in the processing of this region. The restriction of the improvement of fearful recognition to patients supports the hypothesis that fear recognition difficulties in AD are at least partially different from those of normal aging. This finding constitutes a key result of this study.

Although both fearful and angry faces indicate to the viewer, through the eyes region, the presence of an aversive or a threat signal (Smith, Cottrell, Gosselin, & Schyns, 2005), cumulative evidence tends to show that processing fearful emotions of the eyes region is particularly relevant for identifying emotional saliency and is useful to discriminate fear from other emotions (Schyns et al., 2007; Smith et al., 2007). Consequently, we assume that in our protocol, the eyes region condition permitted compensation for the fear deficit, but may not have improved recognition of anger, for which the eyes region may be less salient. The comparison between fear and anger conditions thus provides relevant additional findings, supporting the idea that impairments in emotion recognition in AD patients could be mainly subsequent to unsuitable visual processing of emotional faces.

Similar to patients with severe bilateral amygdala damage (Adolphs et al., 2005) and MCI patients (Richard-Mornas et al., 2012), our AD patients appear not to lose the ability to process visual emotion, but instead change their strategy for doing so. This result is in agreement with those reported by Ogrocki et al. (2000) showing that AD patients do not spontaneously direct their gaze to the region of the eyes in emotional faces. It could be supposed that AD patients allocate their attention to the salient fea-

ture of the stimuli differently. However, whereas the performance of one patient was normalized with the compensatory method used in the study by Adolphs et al. (2005), the performance of our patients remained below that of the healthy participants. Thus, the lack of normalization of performance in AD could be related to a decline in other cognitive systems because our study was designed to reduce deficits that were solely due to impairment in visual exploration. Previous studies suggested a relationship between cognitive decline and a decrease in the ability to recognize emotional faces in AD patients (Albert et al., 1991; Bucks & Radford, 2004; Burnham & Hogervorst, 2004; Cadieux & Greve, 1997; Roudier et al., 1998). In particular, the studies proposed that a decline in emotion recognition in AD may have more to do with general cognitive deficits than to deficits in emotion processing *per se*. More precisely, the fact that emotional deficits are removed when general cognitive performance scores are used as covariates suggests that deficits in the emotion perception of AD patients are more likely the result of their cognitive impairments and not the result of a primary impairment in the perception of emotion (Albert et al., 1991).

We assume that a strong advantage of this protocol is that it can be performed easily by patients without complex instructions. However, this approach mainly provides indirect evidence about the causal link between our variables. Findings from this protocol will need to be confirmed by using more causal approaches. First, in order to definitively conclude that emotional recognition impairment is sustained by a deficit in the visual exploration of the face, similar protocols should be performed by recording eye movements. Second, considering the converging findings from AD patients and other patients with amygdala injuries, we assume that amygdala dysfunction could explain a large part of our results. Direct neuroimaging measures are needed to confirm this hypothesis.

Other limitations of our protocol concern the number of emotional situations tested. We chose to focus our study on a few emotions with a clear hypothesis about their impairments based on their dependence on amygdala activity. To extend our results, a greater number of emotions should be assessed in future. In addition, some investigators have suggested that static faces lack sufficient information to allow AD patients to accurately interpret the emotion (Cadieux & Greve, 1997). The existing AD literature lacks data about how AD participants decode emotions from stimuli with greater ecological value, such as stimuli that encompass several emotional cues (e.g., face, prosody, body movements and gestures) and/or dynamic stimuli (Henry et al., 2008; Koff et al., 1999). It may thus prove interesting if future studies were to combine modulations of visual processing and dynamic faces. Similarly, influences of other cognitive dysfunctions on emotional recognition abilities warrant investigation. In particular, the positive effect of our remediation condition can be advantageously explained in the context of Vuilleumier's model (2005), which suggested that fear processing involved two separate neural pathways, a subcortical and a cortical pathway associated with automatic and explicit processing of fear faces, respectively. The efficiency of compensatory methods depends on the preservation of explicit executive functions (Freedman et al., *in press*).

Finally, a main interest of this protocol is that it could be applied clinically, with few changes, to facilitate interaction with caregivers. However, it remains to be determined whether the decrease in emotional recognition abilities can be altered along the disease continuum. This finding can be clinically assessed by investigating our remediation methods in patients with varying disease severity. In particular, an interesting hypothesis to test would be whether the increase of the emotional recognition impairment is the consequence of more impaired visual exploration processing, or whether it is the consequence of progressive cognitive impair-

ments. Regarding the cognitive state of AD patients, the MMSE mean of our sample (i.e., 24.6) was above the MMSE mean of the 18 emotional recognition studies (i.e., 21.8) that provided this measure. The pattern of improved performance could therefore be related to the fact that our population may not have been highly cognitively impaired. If so, a compensation strategy may be easily induced.

## Acknowledgments

Yanica Klein Koerkamp held a doctoral fellowship from The Region Rhône-Alpes (France). This research was carried out in the Memory Unit of Saint Etienne, France. We are grateful to all individuals who volunteered to participate in this study and kindly gave of their time. We thank Benoit Bediou for photographs of facial expressions. Editing was provided by Barbara Every, ELS, of BioMedical Editor.

## References

- Adams, R. B., Jr., & Kleck, R. E. (2003). Perceived gaze direction and the processing of facial displays of emotion. *Psychological Science*, 14(6), 644–647.
- Adams, R. B., Jr., & Kleck, R. E. (2005). Effects of direct and averted gaze on the perception of facially communicated emotion. *Emotion*, 5(1), 3–11.
- Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., Schyns, P., & Damasio, A. R. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, 433(7021), 68–72.
- Albert, M. S., Cohen, C., & Koff, E. (1991). Perception of affect in patients with dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 48(8), 791.
- Allender, J., & Kaszniak, A. W. (1989). Processing of emotional cues in patients with dementia of the Alzheimer's type. *International Journal of Neuroscience*, 46(3–4), 147–155.
- Bediou, B., Krolak-Salmon, P., Saoud, M., Henaff, M. A., Burt, M., Dalery, J., et al. (2005). Facial expression and sex recognition in schizophrenia and depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50(9), 525–533.
- Bediou, B., Ryff, I., Mercier, B., Milliere, M., Henaff, M. A., D'Amato, T., et al. (2009). Impaired social cognition in mild Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22(2), 130–140.
- Benton, A. L. (1983). *Facial recognition: Stimulus and multiple choice pictures*. Oxford University Press.
- Bowers, D., Blonder, L. X., & Heilman, K. M. (1998). *The Florida affect battery*. Center for Neuropsychological Studies: University of Florida.
- Breiter, H. C., Etcoff, N. L., Whalen, P. J., Kennedy, W. A., Rauch, S. L., Buckner, R. L., et al. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, 17(5), 875–887.
- Bucks, R. S., & Radford, S. A. (2004). Emotion processing in Alzheimer's disease. *Aging & Mental Health*, 8(3), 222–232.
- Burnham, H., & Hogervorst, E. (2004). Recognition of facial expressions of emotion by patients with dementia of the Alzheimer type. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18(1), 75–79.
- Cadioux, N. L., & Greve, K. W. (1997). Emotion processing in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3(5), 411–419.
- Calder, A. J., Keane, J., Manly, T., Sprengelmeyer, R., Scott, S., Nimmo-Smith, I., et al. (2003). Facial expression recognition across the adult life span. *Neuropsychologia*, 41(2), 195–202.
- Chaby, L., & Narme, P. (2009). Processing facial identity and emotional expression in normal aging and neurodegenerative diseases. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 7(1), 31–42.
- Daffner, K. R., Mesulam, M. M., Cohen, L. G., & Scinto, L. F. (1999). Mechanisms underlying diminished novelty-seeking behavior in patients with probable Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 12(1), 58–66.
- Daffner, K. R., Scinto, L. F., Weintraub, S., Guinessey, J. E., & Mesulam, M. M. (1992). Diminished curiosity in patients with probable Alzheimer's disease as measured by exploratory eye movements. *Neurology*, 42(2), 320–328.
- Dawson, G., Webb, S. J., & McPartland, J. (2005). Understanding the nature of face processing impairment in autism: Insights from behavioral and electrophysiological studies. *Developmental Neuropsychology*, 27(3), 403–424.
- Drapeau, J., Gosselin, N., Gagnon, L., Peretz, I., & Lorrain, D. (2009). Emotional recognition from face, voice, and music in dementia of the Alzheimer type. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169, 342–345.
- Fernandez-Duque, D., & Black, S. E. (2005). Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 43(11), 1673–1687.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
- Freedman, M., Binns, M. A., Black, S. E., Murphy, C., & Stuss, D. T. (2013). Theory of mind and recognition of facial emotion in dementia: Challenge to current concepts. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27(1), 56–61.
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., et al. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: A voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34(6), 418–432.
- Garcia-Rodriguez, B., Fusari, A., Rodriguez, B., Hernandez, J. M., & Ellgring, H. (2009). Differential patterns of implicit emotional processing in Alzheimer's disease and healthy aging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 18(3), 541–551.
- Granato, P., Godefroy, O., Van Gansberghe, J. P., & Bruyer, R. (2009). Trouble de la reconnaissance des émotions faciales dans la forme légère de la maladie d'Alzheimer. *La Revue de gériatrie*, 34(10), 853–859.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13–36.
- Guaita, A., Malnati, M., Vaccaro, R., Pezzati, R., Marcionetti, J., Vitali, S. F., et al. (2009). Impaired facial emotion recognition and preserved reactivity to facial expressions in people with severe dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 49(Suppl. 1), 135–146.
- Hargrave, R., Maddock, R. J., & Stone, V. (2002). Impaired recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 14(1), 64–71.
- Henry, J. D., Ruffman, T., McDonald, S., O'Leary, M. A., Phillips, L. H., Brodaty, H., et al. (2008). Recognition of disgust is selectively preserved in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(5), 1363–1370.
- Hernandez, N., Metzger, A., Magne, R., Bonnet-Brilhault, F., Roux, S., Barthelemy, C., et al. (2009). Exploration of core features of a human face by healthy and autistic adults analyzed by visual scanning. *Neuropsychologia*, 47(4), 1004–1012.
- Horinek, D., Petrovicky, P., Hort, J., Krasensky, J., Brabec, J., Bojar, M., et al. (2006). Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: An MRI analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(1), 40–45.
- Hugonot-Diener, L., Barbeau, E. J., Michel, B., Thomas-Antérion, C., & Robert, P. (2008). *Grémoire: Tests et échelles d'évaluation dans la maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés*. Marseille, France: Editions Solal.
- Isaacowitz, D. M., Lockenhoff, C. E., Lane, R. D., Wright, R., Sechrest, L., Riedel, R., et al. (2007). Age differences in recognition of emotion in lexical stimuli and facial expressions. *Psychology and Aging*, 22(1), 147–159.
- Klein-Koerkamp, Y., Beaudoin, M., Baci, M., & Hot, P. (2012). Emotional decoding abilities in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(1), 109–125.
- Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., & Cohen, D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Archives of General Psychiatry*, 59(9), 809–816.
- Koff, E., Zaitchik, D., Montepare, J., & Albert, M. S. (1999). Emotion processing in the visual and auditory domains by patients with Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(1), 32–40.
- Kohler, C. G., Anselmo-Gallagher, G., Bilker, W., Karlawish, J., Gur, R. E., & Clark, C. M. (2005). Emotion-discrimination deficits in mild Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(11), 926–933.
- Lavenex, I., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H., & Van der Linden, M. (1999). Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13(2), 96–101.
- Maki, Y., Yoshida, H., Yamaguchi, T., & Yamaguchi, H. (2012). Relative preservation of the recognition of positive facial expression "happiness" in Alzheimer disease. *International Psychogeriatrics*, 25(1), 105–110.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7), 939–944.
- McLellan, T., Johnston, L., Dalrymple Alford, J., & Porter, R. (2008). The recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease: A review of findings. *Acta Neuropsychiatrica*, 20(5), 236–250.
- Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J., et al. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383(6603), 812–815.
- Ogrocki, P. K., Hills, A. C., & Strauss, M. E. (2000). Visual exploration of facial emotion by healthy older adults and patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 13(4), 271–278.
- Phillips, L. H., MacLean, R. D., & Allen, R. (2002). Age and the understanding of emotions: Neuropsychological and sociocognitive perspectives. *The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(6), P526–530.
- Phillips Scott, C., Henry, J. D., Mowat, D., & Bell, J. S. (2009). Emotion perception in Alzheimer's disease and mood disorder in old age. *Psychology and Aging*, 25(1), 38–47.
- Poulin, S. P., Dautoff, R., Morris, J. C., Barrett, L. F., & Dickerson, B. C. (2011). Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Research*, 194(1), 7–13.
- Richard-Mornas, A., Borg, C., Klein-Koerkamp, Y., Paignon, A., Hot, P., & Thomas-Antérion, C. (2012). Perceived eye region and the processing of fearful expressions in mild cognitive impairment patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(1), 43–49.
- Rosen, H. J., Wilson, M. R., Schauer, G. F., Allison, S., Gorno-Tempini, M. L., Pace-Savitsky, C., et al. (2006). Neuroanatomical correlates of impaired recognition of emotion in dementia. *Neuropsychologia*, 44(3), 365–373.
- Roudier, M., Marce, P., Grancher, A. S., Tzortzis, C., Starkstein, S., & Boller, F. (1998). Discrimination of facial identity and of emotions in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 154(2), 151–158.



- Ruffman, T., Henry, J. D., Livingstone, V., & Phillips, L. H. (2008). A meta-analytic review of emotion recognition and aging: Implications for neuropsychological models of aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(4).
- Sander, D., Grandjean, D., Kaiser, S., Wehrle, T., & Scherer, K. R. (2007). Interaction effects of perceived gaze direction and dynamic facial expression: Evidence for appraisal theories of emotion. *European Journal of Cognitive Psychology*, 19(3), 470–480.
- Schyns, P. G., Petro, L. S., & Smith, M. L. (2007). Dynamics of visual information integration in the brain for categorizing facial expressions. *Current Biology*, 17(18), 1580–1585.
- Scinto, L. F., Daffner, K. R., Castro, L., Weintraub, S., Vavrik, M., & Mesulam, M. M. (1994). Impairment of spatially directed attention in patients with probable Alzheimer's disease as measured by eye movements. *Archives of Neurology*, 51(7), 682–688.
- Smith, M. L., Cottrell, G. W., Gosselin, F., & Schyns, P. G. (2005). Transmitting and decoding facial expressions. *Psychological Science*, 16(3), 184–189.
- Smith, M. L., Gosselin, F., & Schyns, P. G. (2007). From a face to its category via a few information processing states in the brain. *Neuroimage*, 37(3), 974–984.
- Spoletini, I., Marra, C., Di Iulio, F., Gianni, W., Sancesario, G., Giubilei, F., et al. (2008). Facial emotion recognition deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(5), 389–398.
- Sullivan, S., & Ruffman, T. (2004). Emotion recognition deficits in the elderly. *International Journal of Neuroscience*, 114(3), 403–432.
- Sullivan, S., Ruffman, T., & Hutton, S. B. (2007). Age differences in emotion recognition skills and the visual scanning of emotion faces. *The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 62(1), P53–60.
- Vuilleumier, P. (2005). How brains beware: Neural mechanisms of emotional attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(12), 585–594.
- Vuilleumier, P., & Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 45(1), 174–194.
- Weiss, E. M., Kohler, C. G., Vonbank, J., Stadelmann, E., Kemmler, G., Hinterhuber, H., et al. (2008). Impairment in emotion recognition abilities in patients with mild cognitive impairment, early and moderate Alzheimer disease compared with healthy comparison subjects. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(12), 974–980.
- Werheid, K., McDonald, R. S., Simmons-Stern, N., Ally, B. A., & Budson, A. E. (2011). Familiar smiling faces in Alzheimer's disease: understanding the positivity-related recognition bias. *Neuropsychologia*, 49(10), 2935–2940.
- Whalen, P. J., Kagan, J., Cook, R. G., Davis, F. C., Kim, H., Polis, S., et al. (2004). Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science*, 306(5704), 2061.
- Whalen, P. J., & Phelps, E. A. (2009). *The human amygdala*. The Guilford Press.
- Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., McInerney, S. C., Lee, M. B., & Jenike, M. A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *The Journal of Neuroscience*, 18(1), 411–418.
- Wiecheteck Ostos, M., Schenk, F., Baenziger, T., & von Gunten, A. (2011). An exploratory study on facial emotion recognition capacity in beginning Alzheimer's disease. *European Neurology*, 65(6), 361–367.
- Williams, L. M., Mathersul, D., Palmer, D. M., Gur, R. C., Gur, R. E., & Gordon, E. (2009). Explicit identification and implicit recognition of facial emotions: I. Age effects in males and females across 10 decades. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(3), 257–277.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., et al. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37–49.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370.

## 2. **ÉTUDE 5 : EXPÉRIMENTATION EN COMPORTEMENT PORTANT SUR LES PATIENTS AVEC TROUBLES COGNITIFS LÉGERS**

Dans cette étude, le même paradigme que celui testé dans l'étude 4 sera proposé à des patients TCL. En effet, cette étude aura pour but d'investiguer si un déficit de l'extraction de la saillance émotionnelle est également présent dès les stades TCL, soulignant l'existence possible d'atteintes fonctionnelles de l'amygdale. Nous chercherons également si de tels déficits peuvent être réduits lorsque le visage est amorcé par l'indice émotionnel saillant (*i.e.*, regard). Par cette étude effectuée chez des patients en phases pré-cliniques, nous rechercherons des arguments supplémentaires quant à la pertinence d'investiguer des troubles émotionnels dans le cadre de la maladie d'« Alzheimer ». L'**Expérience 5** est décrite en détail dans l'article figurant ci-dessous.





## **Perceived eye region and the processing of fearful expressions in mild cognitive impairment patients.**

Aurélie Richard-Mornas<sup>1</sup>, Céline Borg<sup>1</sup>, **Yanica Klein-Koerkamp**<sup>2,3</sup>, Adeline Paignon<sup>2,3</sup>, Pascal Hot<sup>2,3</sup>, Catherine Thomas-Antérion<sup>1</sup>

- 1- Unit of Neuropsychology, Department of Neurology, CHU Nord, Saint-Etienne, France
- 2- Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, CNRS UMR 5105, Grenoble, France
- 3- Université de Savoie, BP 1104, Chambéry, France

### **Abstract**

**Background:** The aim of the present study was to assess the possibility of compensating early facial expression recognition impairments in amnesic Mild Cognitive Impairment (a-MCI) patients. **Methods:** Twelve patients with a-MCI and 17 healthy participants matched according to age and education participated in the study. The originality of the present study was to cue the recognition of facial expressions (happiness, anger, fear, and neutral) by comparing eye region expressions and entire facial expressions. **Results:** A deficit in the recognition of fearful expressions was observed in a-MCI patients relative to the control group, whereas recognition of all the other emotional expressions was spared. Nevertheless, when eye expressions cued the recognition of fearful facial expressions, the performance of normal controls and a-MCI patients was comparable. **Conclusion:** The present paper indicates a selective impairment in fear recognition in the prodromal state of Alzheimer's disease, and the possibility of compensating this deficit by orienting selective attention on specific facial features.

**Key Words :** Amnesic mild cognitive impairment, Emotion, Facial expressions, Eye gaze, Fear



# Perceived Eye Region and the Processing of Fearful Expressions in Mild Cognitive Impairment Patients

Aurélie Richard-Mornas<sup>a</sup> Céline Borg<sup>a</sup> Yanica Klein-Koerkamp<sup>b, c</sup>  
Adeline Paignon<sup>b, c</sup> Pascal Hot<sup>b, c</sup> Catherine Thomas-Antérion<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unit of Neuropsychology, Department of Neurology, CHU Nord, Saint-Etienne, <sup>b</sup>Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, CNRS UMR 5105, Grenoble, and <sup>c</sup>Université de Savoie, BP 1104, Chambéry, France

© Free Author  
Copy – for per-  
sonal use only

ANY DISTRIBUTION OF THIS  
ARTICLE WITHOUT WRITTEN  
CONSENT FROM S. KARGER  
AG, BASEL IS A VIOLATION  
OF THE COPYRIGHT.

Written permission to distrib-  
ute the PDF will be granted  
against payment of a per-  
mission fee, which is based  
on the number of accesses  
required. Please contact  
[permission@karger.ch](mailto:permission@karger.ch)

## Key Words

Amnesic mild cognitive impairment • Emotion • Facial expressions • Eye gaze • Fear

## Abstract

**Background:** The aim of the present study was to assess the possibility of compensating early facial expression recognition impairments in amnesic Mild Cognitive Impairment (a-MCI) patients. **Methods:** Twelve patients with a-MCI and 17 healthy participants matched according to age and education participated in the study. The originality of the present study was to cue the recognition of facial expressions (happiness, anger, fear, and neutral) by comparing eye region expressions and entire facial expressions. **Results:** A deficit in the recognition of fearful expressions was observed in a-MCI patients relative to the control group, whereas recognition of all the other emotional expressions was spared. Nevertheless, when eye expressions cued the recognition of fearful facial expressions, the performance of normal controls and a-MCI patients was comparable. **Conclusion:** The present paper indicates a selective impairment in fear recognition in the prodromal state of Alzheimer's disease, and the possibility of compensating this deficit by orienting selective attention on specific facial features. Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

## Introduction

A growing number of studies have assessed the ability to identify facial expressions in normal aging [1] and Alzheimer's disease (AD) [2]. Findings show that AD patients have more difficulties in recognizing facial emotions than healthy older subjects, especially fear and sadness [3, 4], while the recognition of disgust seems preserved [5]. The difficulty in recognizing facial emotions could be partly associated with atrophy and neuropathological lesions affecting the limbic areas (including the amygdala), the temporal and frontal cortices [6], whereas the selective preservation of the recognition of disgust could be explained by the fact that structures like the basal ganglia are less affected or are affected later in the disease [7]. However, literature data are not in agreement and it remains unclear how early in the neurodegenerative process these deficits emerge. Studies have shown that facial emotion recognition impairment seems to progress from the Mild Cognitive Impairment (MCI) stage to mild AD. This finding can be interpreted as a possible progressive degeneration of the brain structures involved in emotional processing.

A previous study showed that AD patients, in the early stages of the disease with mild cognitive impairments,

were severely impaired in acquiring conditioned fear responses [8]. This finding suggested implicit emotion-specific deficits in fearful expressions in the early stages of AD. Nevertheless, only a few studies have observed explicit emotion-specific impairment for fear recognition in MCI [9, 10]. Moreover, the study of face processing in MCI has yielded inconsistent results. Teng et al. [10] examined facial emotion processing in 9 single-domain a-MCI (MCI-SD) subjects, 14 multiple-domain a-MCI (MCI-MD) subjects and 68 control subjects. Cognitive deficits in MCI-SD were limited to memory, while cognitive deficits in MCI-MD encompassed memory impairment and deficits in additional modalities (language, attention/information processing speed, visuospatial/constructional ability or frontal/executive function). They demonstrated intact performance in the MCI-SD group and significantly impaired performance in the MCI-MD group, particularly on a test of facial affect discrimination. Moreover, Spoletini et al. [9] and Bediou et al. [11] indicated impairment in low-intensity fearful face recognition in a-MCI subjects compared with normal controls, whereas recognition of high-intensity emotional expressions was spared. Nevertheless, the results are not so robust since, for instance, Bediou et al. [11] showed that the performance of a-MCI participants tends to be similar to that of mild AD patients when facial expressions are low in intensity, whereas it is more comparable to the controls' performance at a higher intensity of emotion. Yet the between-group comparison revealed no significant difference between a-MCI patients and controls, or between a-MCI patients and the AD group.

In addition to the robustness of the effects, the used variables are sometimes difficult to compare. Emotion processing is a broad term describing different levels of features, processes, and responses triggered by emotional stimuli. Firstly, the pattern of result differs according to the nature of the task. Teng et al. [10] observed a more robust deficit on a task of facial emotion discrimination, involving visual-perceptual skills, and no significant impairment on the identification tasks. In contrast, Spoletini et al. [9] and Bediou et al. [11] tend to show impairments by using identification tasks. Secondly, there are distinct characteristic profiles of emotion processing deficits according to the severity of the illness. For instance, in the study of Teng et al. [10], both MCI groups had similar scores on the MMSE (Mini Mental State Examination) but additional analyses indicated that the MCI-MD group had a greater degree of overall cognitive impairment than the MCI-SD group. Indeed, subjects with MCI-MD may have a more advanced underlying neurodegenerative pa-

thology than subjects with MCI-SD [12–14]. Thirdly, studies differ according to the modality of stimuli. A large part of the literature tends to use photographs of emotional faces, such as the Ekman and Friesen [15] stimuli or the Florida Affect Battery [16]. Teng et al. [10] administered subtests of the Florida Affect Battery with basic facial emotions. These faces expressed prototypical emotions whereas Spoletini et al. [9] and Bediou et al. [11] used an 'intensity-based approach' with more subtle emotional expressions. For instance, Bediou et al. [11] analyzed emotion detection from 20 to 100% of morphing intensities. Therefore, with this 'intensity-based approach', the comparison between low- and high-intensity stimuli allows to detect subtle impairments in MCI patients.

In order to clarify the nature of facial expression recognition in MCI, our originality was to investigate the ability to use information from the eye region of patients while viewing facial expressions. Recently, Adams and Kleck [17, 18] showed that displaying faces with a direct gaze enhances the perception of anger while displaying faces with an averted gaze facilitates the perception of fear. Taken together, the gaze direction and facial expression of emotion increase the relevance of the face [19, 20]. There is currently growing evidence that emotional expressions and gaze direction are processed in overlapping cerebral structures, especially the amygdala [21, 22]. Sander et al. [19] suggested that the amygdala is essential for establishing the emotional significance elicited by the integration of gaze and emotion in the face. Decoding facial emotional expressions accurately is difficult and visual processing of the eye region is particularly relevant to the recognition of facial expressions [23, 21], especially fearful facial expressions [24]. Interestingly, Ogrocki et al. [25] investigated eye movement patterns of AD patients and healthy older adults while viewing photographs of facial expressions. AD patients differed from controls on eye movement patterns: they focused less on the face and, in particular, on the eyes. The question in the present paper is whether difficulties in facial emotion recognition may be observed in individuals with MCI.

Because facial emotion recognition impairment has been found to increase during the progression of dementia [4], we assume that it appears very early in the preclinical stage of AD [9–11]. Nowadays, MCI subjects with amnesic deficits have a high risk of conversion to dementia in the following few years [26, 27]. Since subjects with MCI have more circumscribed patterns of cognitive impairment, yet demonstrate behavioral and neuropathological changes consistent with preclinical AD, studies of this population provide an opportunity to explore defi-

cits in emotional processing earlier in the degenerative process associated with AD.

From the study of Ogrocki et al. [25], one hypothesis is that patients with MCI do not automatically focus their attention on the eye region. To address this hypothesis we designed an original experiment to test if gaze on the eye region, used as a facial feature, can influence the accuracy of participants. More precisely, we engaged subjects in face processing identification by focusing on the entire facial expression in comparison with the initiation of the gaze on the eye region, before presenting the entire face. We hypothesize that focusing on the eye region will help a-MCI patients recognize facial expressions, especially fear. This protocol is quite similar to the one used by Adolphs et al. [23]. They explored the ability to make use of visual information from specific regions of the face by using the gaussian bubbles method. Difficulties in recognizing fear from facial expressions may stem from an inability to make normal use of information from the eye region of faces when judging emotions. Sander et al. [19] used gaze direction as a facial feature that indexed the encoder's orientation of attention. These authors interpreted their results as predictions derived from appraisal theories of emotion which adopt a multicomponential approach to emotion [28]. These theories suggest that the decoding of a facial expression of emotion involves inferences regarding the cognitive processes in the encoder that elicit specific facial actions. The aim of our study was to explore facial expression recognition in MCI subjects and our originality was to investigate the ability to use information from the eye region of patients while viewing facial expressions.

## Materials and Methods

### Subjects

The study sample consisted of 12 a-MCI patients (5 men, mean age =  $68.5 \pm 5.3$  years; mean MMSE score =  $26.4 \pm 1.3$ ) and 17 healthy controls (10 men, mean age =  $70 \pm 5.3$  years; mean MMSE score =  $30 \pm 0.7$ ). Antipsychotic medication, previous history of severe medical or surgical illness, and other neurological or visual disorders were considered as exclusion criteria in all groups.

a-MCI subjects were recruited from the Unit of Neuropsychology at the Department of Neurology of Saint-Etienne. Subjects received an assessment that included standard neuropsychological testing, physical interview and neurological examination. MCI was diagnosed at a consensus conference using the criteria of Petersen et al. [29], i.e. (1) subjective memory complaint, (2) essentially intact activities of daily living per consensus clinician judgment, (3) impaired memory performance relative to age-matched norms and (4) not demented. Healthy subjects were cognitively and affectively intact, the MMSE was administered and their performance was normal.

**Table 1.** Sociodemographic characteristics and neuropsychological performance

	a-MCI patients (n = 12)	Controls (n = 17)
Age, years	$68.5 \pm 5.3$	$70 \pm 5.3$
Education (1, 2, 3)	$1.75 \pm 0.9$	$2.16 \pm 0.9$
Sex ratio M/F	5/7	10/7
MMSE	$26.4 \pm 1.3$	$30 \pm 0.7$
Short form BFRT	$44.9 \pm 3.9$	$44 \pm 4.7$
Apathy Evaluation nurse form	$0.17 \pm 0.5$	
Short form GDS	$0.3 \pm 0.6$	

Values are expressed as mean  $\pm$  SD. Education 1 = Basic school-leaving qualification and vocational training qualification; Education 2 = from secondary school certificate until high school diploma; Education 3 = high school diploma and higher education; GDS = Geriatric Depression Scale.

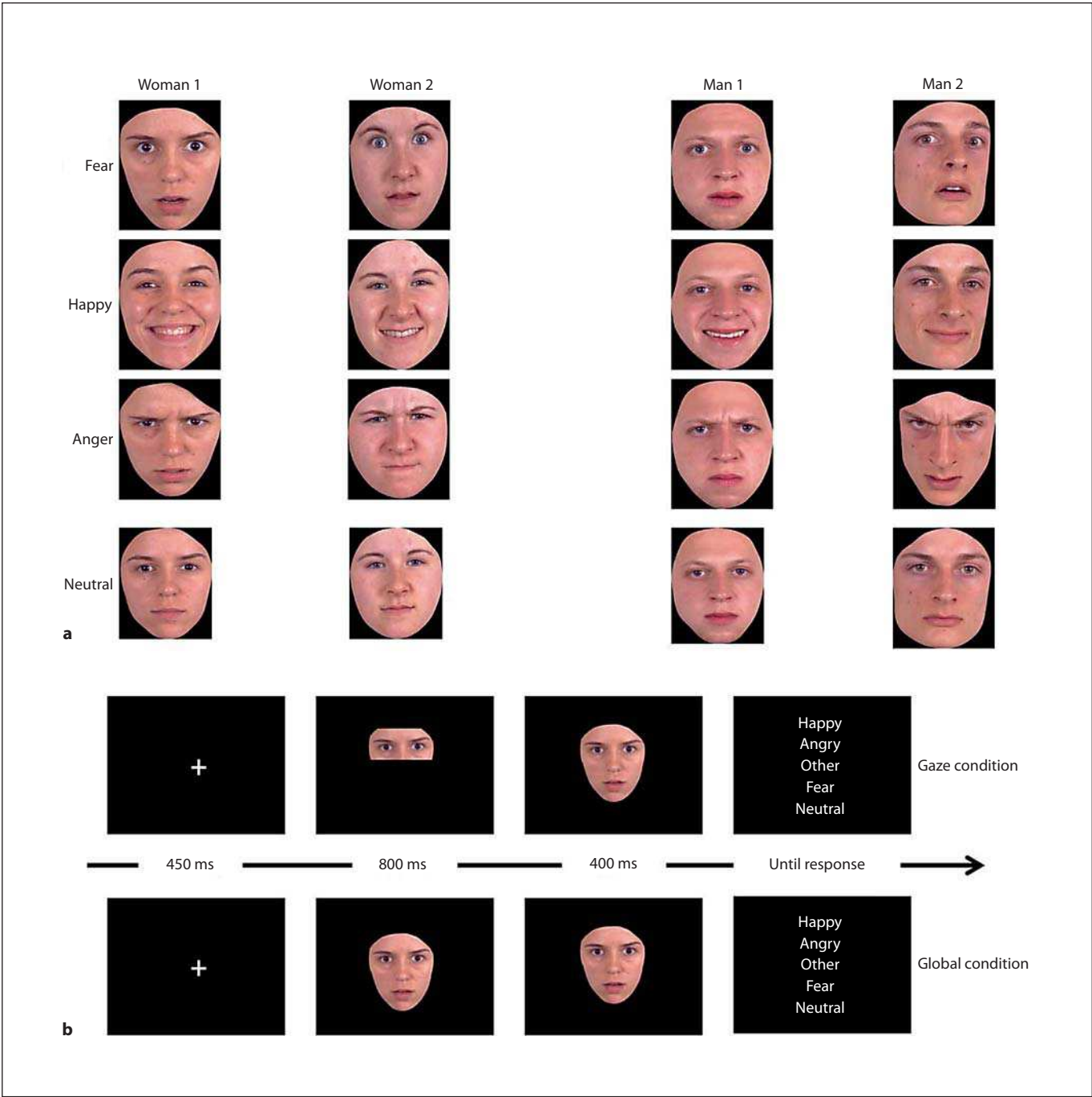
Groups were matched in age and gender repartition. The two groups did not differ significantly in age, level of education, and gender (table 1). All participants gave their written informed consent before participation and this research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

To measure visual-perceptual abilities that could interfere with emotion recognition tasks, we administered the short form Benton Facial Recognition Test (BFRT) [30]. In the a-MCI group, in addition to the BFRT, we administered an apathy evaluation scale (Apathy Evaluation nurse form) and mood was evaluated with the depression rating scale (Geriatric Depression Scale short form). Table 1 shows the neuropsychological performance for each patient group. The two groups significantly differed in terms of their MMSE score ( $p < 0.0001$ ). a-MCI patients showed no significant difference in the BFRT in comparison with healthy subjects.

### Procedure

The stimuli were faces selected from the morphed faces database of Bediou et al. [11] which has previously been shown to be sensitive to facial emotion recognition deficits in patients with AD of mild or moderate severity. Photographs of 2 Caucasian male and 2 Caucasian female faces depicting 3 basic emotions (happiness, fear, and anger) were displayed on a computer screen. In addition, the control condition was represented by the presentation of neutral faces. Therefore, a total of 16 photographs were randomly presented. Half of the stimuli were presented with entire faces and the other half were shown partial-progressively starting with the gaze. Each stimulus was repeated 3 times in the entire face and in the initiation of gaze tasks. A total of 96 trials were randomly presented. Each trial consisted of the following events: a fixation cross (450 ms) followed by a face in the entire face condition (1200 ms) or by the initiation of gaze (800 ms) and the entire face (400 ms) in the second condition and then the choice list (until response) (fig. 1). In this identification task, participants were asked to decide which of the 5 labels (angry, happy, fearful, neutral or other) best described the facial expression shown. They gave the response by





**Fig. 1.** 16 color photographs of facial expressions (a) and the procedure in two conditions (b).

pressing a manual key with the dominant right hand. Face pictures were trimmed to remove external features (neck, ears, and hair-line). All face pictures had a size of  $330 \times 440$  pixels. Gaze pictures were constructed to keep only eye areas. All gaze pictures had a size of  $330 \times 108$  pixels. Each picture subtended 18 degrees of visual angle (at a 30-cm viewing distance).

#### Data Analysis

Results are expressed as mean  $\pm$  standard error. All statistical comparisons between patients and controls were performed using a parametric test (analysis of variance, ANOVA) on scores. A three-way mixed ANOVA with one between-factor (group: a-MCI and controls) and two within-factors (stimulus modality and

facial expressions: happiness, anger, fear, and neutral expressions) was carried out. Analyses used the Greenhouse-Geisser epsilon correction to adjust the degrees of freedom of the F ratios when necessary. Additional analyses using the Student t test for between comparisons were carried out.

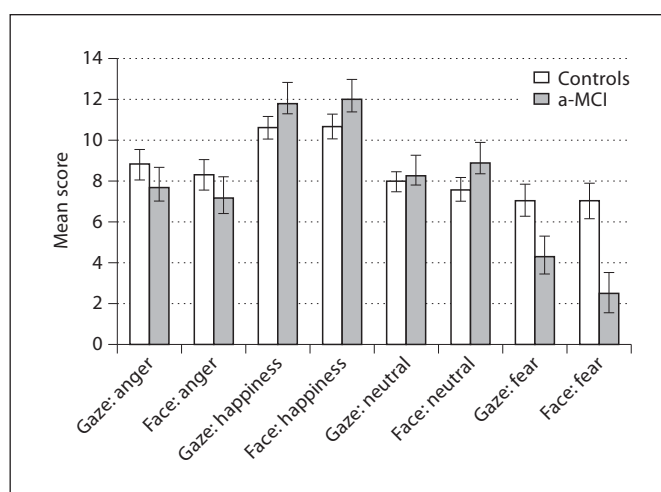
## Results

### Statistical Analyses

Repeated-measure ANOVAs demonstrated a main effect of facial expression ( $F(3, 81) = 38.27$ ;  $p < 0.0001$ ) with a significantly higher recognition of happy faces and a lesser score of fearful faces ( $p < 0.0001$ , respectively, in comparison with neutral faces). This main effect is modulated by the group and stimulus modality factors, since a significant interaction between the three factors ( $F(3, 81) = 4.39$ ;  $p < 0.01$ ) was revealed. This interaction is represented in figure 2. We then separately performed an ANOVA test to evaluate the impact of the group and stimulus modality factors for each emotion. These analyses revealed that the interaction between group and stimulus modality factors was significant only for the emotion of fear ( $F(1, 27) = 7.32$ ;  $p < 0.01$ ). Comparisons between groups revealed that a-MCI patients performed worse than healthy participants in fearful facial expression recognition in the entire face stimulus modality ( $t(27) = -3.5$ ;  $p < 0.001$ ). In contrast, a-MCI showed no significant difference in fearful facial expression recognition in the initiation of gaze stimulus modality in comparison with healthy subjects. The one-way ANOVA in the a-MCI group was performed and showed a significant difference between the entire face condition and the initiation of gaze condition ( $p < 0.001$ ) for fearful faces. This comparison strengthens the difficulty of MCI patients to recognize facial expressions of fear when their attention is not directed to the eye region.

## Discussion

In the present study, we examined whether a-MCI patients are able to correctly recognize facial expressions and benefit from the strategy to focus their gaze towards eyes. Using gaze direction as a facial feature that indexed the encoder's orientation of attention, we showed significant impairment in the ability to recognize facial expressions of fear in a-MCI patients compared with normal controls, whereas recognition of all the other emotional expressions was spared. In line with our hypothesis, we



**Fig. 2.** Interaction between groups: facial expression and stimulus modality (standard error).

can explain the finding that the initiation of gaze helps a-MCI subjects' performances, and particularly on fearful face recognition. Findings corroborate results of Adolphs et al. [23] and they are consistent with appraisal theories of emotion. In particular, Sander et al. [19] suggested that, during the decoding process, facial features reflecting attention shifts can interact with facial features reflecting appraisal processes in the encoder. Therefore, appraisal predictions, in opposition to basic emotion theories, provide a more complex account of what is involved in the inference of emotion and other information, such as attention, in the face. Furthermore, our results are consistent with the findings of Adams and Kleck [17, 18] and Sander et al. [19] and the fact that the mechanisms involved in the explicit decoding of emotional facial expressions can be modulated by the processing of gaze direction. Previous research suggests that the visual processing of the eye region is particularly relevant to the recognition of facial expression [21, 23], and particularly of fearful facial expression [24, 31]. Moreover, there is growing evidence that emotional expression and gaze are processed in overlapping brain networks, especially the amygdala [22, 32], which is particularly affected by AD and probably already in a prodromal state [33]. The findings thus raise the possibility that a-MCI patients' impairment in recognizing fearful faces might result from a failure to direct their gaze to the eyes in the first place, which is crucial for the recognition of this expression. Supporting the view, Ogrocki et al. [25] showed that AD patients focused less on the eye region while viewing fa-



cial expressions. To date, no study investigated eye movement patterns of a-MCI patients while viewing photographs of facial expressions. Nevertheless, when eye expressions preceded each face, the a-MCI group improved their performance and no deficit appeared. Moreover, a-MCI patients showed no significant difference in the BFRT in comparison with healthy subjects; also these patients had intact visual-perceptual abilities.

This protocol gives further validation to our hypothesis; it indicates a selective impairment in fear recognition in the prodromal state of AD and the possibility of compensating this deficit by using all facial features correctly. Specific fearful face recognition impairment in the a-MCI phase can be explained as a possible effect of the well-described progressive degeneration of brain structures modulating emotion processing, such as the amygdala and other limbic and paralimbic structures [34]. Even though the amygdala has been found to respond to a range of facial emotion expressions [35, 36], it seems to play a critical role in perceiving fear [37]. Other authors suggest that the amygdala is not a 'fear module' [38]. One explanation is that amygdala activation differs according to the nature of tasks and types of stimuli. Whalen [39] proposed that the amygdala may be especially involved in increasing vigilance and attention based on stimulus ambiguity. Yang et al. [40] predicted that facial expressions other than fear should also activate the amygdala. They observed the amygdala activation in response to happy, sad, angry, and fearful faces and suggested that the amygdala is implicated in processing biologically relevant stimuli. We consider the amygdala as critical for appraised relevance detection. We suggest that the detection of relevance can be considered as an essential phase of the cognitive evaluation.

Indeed, the amygdala is considered as an essential 'social structure' [41] because one of its functions is the mod-

ulation of the neural system underlying social cognition [42], that is the basis of the ability to interpret nonverbal communication (such as facial emotion expressions) and to respond to emotional cues with appropriate interpersonal behaviors [41]. Thus, we explain the result that facial emotion recognition deficit in a-MCI patients can be specific to fear. This type of impairment can have practical consequences in social interactions in the MCI phase, because deficits in processing fearful emotions may probably affect nonverbal communication, interpersonal relatedness, and consequently quality of life [3, 43, 44].

In conclusion, a-MCI patients are impaired in facial emotional expression recognition, especially in fearful expressions. Such a deficit may participate in social behavior disorders that affect social life early in the course of AD. An early detection of facial emotion recognition impairment during the preclinical phase of dementia may have clinical implications, e.g. to permit a preventive intervention on the increasing decline in cognitive performance, interpersonal behavior, and social ability, improving the quality of life of both patients and caregivers.

### Acknowledgements

This research was carried out in the Memory Unit of Saint Etienne, France. We are grateful to all individuals who volunteered to participate in this study and kindly gave of their time. We would like to thank Benoit Bediou for photographs of facial expressions and Gabrielle Chesnoy for her correction of the English. Yanica Klein Koerkamp held a doctoral fellowship from the Région Rhône-Alpes (France).

### Disclosure Statement

The authors declare no conflicts of interest.

### References

- 1 Ruffman T, Henry JD, Livingstone V, Phillips LH: A meta-analytic review of emotion recognition and aging: implications for neuropsychological models of aging. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:863–881.
- 2 McLellan T, Johnston L, Dalrymple-Alford J, Porter R: The recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease: a review of findings. *Acta Neuropsychiatr* 2008;20:236–250.
- 3 Hargrave R, Maddock RJ, Stone V: Impaired recognition of facial Expressions of Emotions in Alzheimer's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:64–71.
- 4 Lavenex I, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Van der Linden M: Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13:96–101.
- 5 Henry JD, Ruffman T, McDonald S, O'Leary MA, Phillips LH, Brodaty H, et al: Recognition of disgust is selectively preserved in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2008;46:1363–1370.
- 6 Buée L, Delacourte A: Tauopathy and Alzheimer disease: a full degenerating process (in French). *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006;4:261–273.
- 7 Boller F, Duykaerts C: Alzheimer's diseases: clinical and anatomic issues; in Feinberg TE, Farah MJ (eds): *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York, McGraw-Hill, 2003.
- 8 Hamann S, Monarch ES, Goldstein FC: Impaired fear conditioning in Alzheimer's Disease. *Neuropsychologia* 2002;40:1187–1195.
- 9 Spoletini I, Marra C, Di Iulio F, Gianni W, Sancesario G, Giubilei F, et al: Facial emotion recognition deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:389–398.

- 10 Teng E, Lu PH, Cummings JL: Deficits in facial emotion processing in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:271–279.
- 11 Bediou B, Ryff I, Mercier B, Milliery M, Hénauff MA, D'Amato T, et al: Impaired social cognition in mild Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry and Neurol* 2009;22:130–140.
- 12 Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, Knopman DS, Boeve BF, et al: Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006;63:665–672.
- 13 Nordlund A, Rolstad S, Göthlin M, Edman A, Hansen S, Wallin A: Cognitive profiles of incipient dementia in the Goteborg MCI study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:403–410.
- 14 Brambati SM, Belleville S, Kergoat MJ, Chayer C, Gauthier S, Joubert S: Single- and multiple-domain amnesic mild cognitive impairment: two sides of the same coin. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:541–549.
- 15 Ekman P, Friesen WV: *Picture of Facial Affect*. Palo-Alto, Consulting Psychologists Press, 1976.
- 16 Bowers D, Blonder LX, Heilman KM: *The Florida Affect Battery*. Gainesville, Department of Neurology and Center for Neuropsychological Studies, University of Florida, 1991.
- 17 Adams RB Jr, Kleck RE: Perceived gaze direction and the processing of facial displays of emotion. *Psychol Sci* 2003;14:644–647.
- 18 Adams RB Jr, Kleck RE: Effects of direct and averted gaze on the perception of facially communicated emotion. *Emotion* 2005;5:3–11.
- 19 Sander D, Grandjean D, Kaiser S, Wehrle T, Scherer KR: Interaction effects of perceived gaze direction and dynamic facial expression: evidence for appraisal theories of emotion. *Eur J Cogn Psychol* 2007;19:470–480.
- 20 Cristinzio C, N'Diaye K, Seeck M, Vuilleumier P, Sander D: Integration of gaze direction and facial expression in patients with unilateral amygdala damage. *Brain* 2010;133:248–261.
- 21 Smith ML, Cottrell GW, Gosselin F, Schyns PG: Transmitting and decoding facial expressions. *Psychol Sci* 2005;16:184–189.
- 22 Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T, Schaefer HS, Gernsbacher MA, Goldsmith HH, et al: Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci* 2005;8:519–526.
- 23 Adolphs R, Gosselin F, Buchanan TW, Tranel D, Schyns P, Damasio AR: A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature* 2005;433:68–72.
- 24 Gosselin F, Schyns PG: Bubbles: a technique to reveal the use of information in recognition tasks. *Vision Res* 2001;41:2261–2271.
- 25 Ogrocki PK, Hills AC, Strauss ME: Visual exploration of facial emotion by healthy older adults and patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:271–278.
- 26 Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985–1992.
- 27 Xie H, Mayo N, Koski L: Identifying and characterizing trajectories of cognitive change in older persons with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:165–176.
- 28 Scherer KR, Schorr A, Johnstone T: *Appraisal Processes in Emotion: Theory, Methods, Research*. New York, Oxford University Press, 2001.
- 29 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303–308.
- 30 Benton AL, Van Allen MW: Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. *Cortex* 1968;4:344–358.
- 31 Rapcsak SZ, Galper SR, Comer JF, Reminger SL, Nielsen L, Kaszniak AW, et al: Fear recognition deficits after focal brain damage: a cautionary note. *Neurology* 2000;54:575–581.
- 32 Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Ito K, et al: The human amygdala plays an important role in gaze monitoring. A PET study. *Brain* 1999;122:779–783.
- 33 Heckemann RA, Keihaninejad S, Aljabar P, Gray KR, Nielsen C, Rueckert D, et al: Automatic morphometry in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2011;56:2024–2037.
- 34 Braak H, Braak E: Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 1995;16:271–284.
- 35 Anderson AK, Christoff K, Panitz D, De Rosa E, Gabrieli JD: Neural correlates of the automatic processing of threat facial signals. *J Neurosci* 2003;23:5627–5633.
- 36 Habel U, Windischberger C, Derntl B, Robinson S, Kryspin-Exner I, Gur RC, et al: Amygdala activation and facial expressions: explicit emotion discrimination versus implicit emotion processing. *Neuropsychologia* 2007;45:2369–2377.
- 37 Vuilleumier P, Pourtois G: Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 2007;45:174–194.
- 38 Öhman A, Mineka S: Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychol Rev* 2001;108:483–522.
- 39 Whalen PJ: Fear, vigilance and ambiguity: initial neuroimaging studies of the human amygdala. *Curr Dir Psychol Sci* 1998;7:177–187.
- 40 Yang TT, Menon V, Eliez S, Blasey C, White CD, Reid AJ, et al: Amygdalar activation associated with positive and negative facial expressions. *Neuroreport* 2002;13:1737–1741.
- 41 Adolphs R: How do we know the minds of others? Domain-specificity, simulation, and enactive social cognition. *Brain Res* 2006;1079:25–35.
- 42 Anderson AK, Phelps EA: Expression without recognition: contributions of the human amygdala to emotional communication. *Psychol Sci* 2000;11:106–111.
- 43 Phillips ML, Williams LM, Heining M, Herba CM, Russell T, Andrew C, et al: Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. *Neuroimage* 2004;21:1484–1496.
- 44 Teng E, Becker BW, Woo E, Cummings JL, Lu PH: Subtle deficits in instrumental activities of daily living in subtypes of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:189–197.

© **Free Author Copy – for personal use only**

ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.

Written permission to distribute the PDF will be granted against payment of a permission fee, which is based on the number of accesses required. Please contact [permission@karger.ch](mailto:permission@karger.ch)

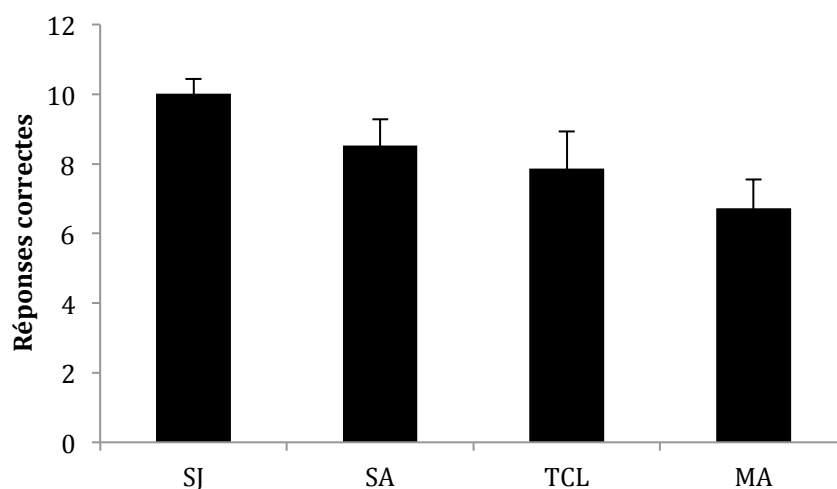


### 3. SYNTHÈSE DES ÉTUDES 4 ET 5

En résumé, nos deux études ont montré que la stratégie visant à pallier les déficits fonctionnels de l'amygdale est efficace uniquement pour l'émotion de peur chez les patients TCL et MA. Elle permet un retour à des valeurs standards pour les TCL, mais s'avère moins efficace chez nos patients, suggérant que les atteintes au niveau de l'amygdale pourraient expliquer seulement en partie certains déficits de l'émotion.

Nous avons regroupé les données de ces deux articles afin de montrer de manière globale les effets décrits dans ces deux articles, en y incluant un aspect de continuité ; du vieillissement sain (sujets jeunes : PJ vs sujets âgés : PA) au vieillissement pathologique (PA vs patients TCL et patients TCL vs patients MA). Ainsi, le groupe d'appartenance (PJ, PA, MA, TCL) a constitué la variable intergroupe, et les variables indépendantes « émotions » (colère, joie, peur) et « condition » (condition « visage entier » et « regard ») ont été rentrées comme variables intra-groupe, la variable dépendante étant toujours les réponses correctes (RC).

Cette analyse a révélé un effet principal du groupe ( $F(3,60)=11.93$ ,  $p<0.001$ ), montrant que le nombre des RC diminuait entre la population jeune à MA (Figure 19). Les comparaisons de groupe un à un, n'ont cependant montré que des effets tendanciels pour la comparaison PJ versus PA : ( $F(1,60)=3.21$ ,  $p=0.07$ ), PA versus TCL : ( $F(1,60)=3.65$ ,  $p=0.06$ ) et TCL versus MA ( $F(1,60)=2.86$ ,  $p=0.09$ ). Seule la comparaison PA versus MA a été significative ( $F(1,60)=15.26$ ,  $p<0.001$ ). Nous avons effectué un test de linéarité qui a toutefois montré que le déficit augmente progressivement et significativement ( $F(1,60)=35.73$ ,  $p<0.001$ ) du vieillissement sain jusqu'au vieillissement pathologique (PJ->PA->TCL->MA), excluant une distribution cubique ou quadratique ( $F(1,60)=0.01$ ,  $p=0.98$ ).

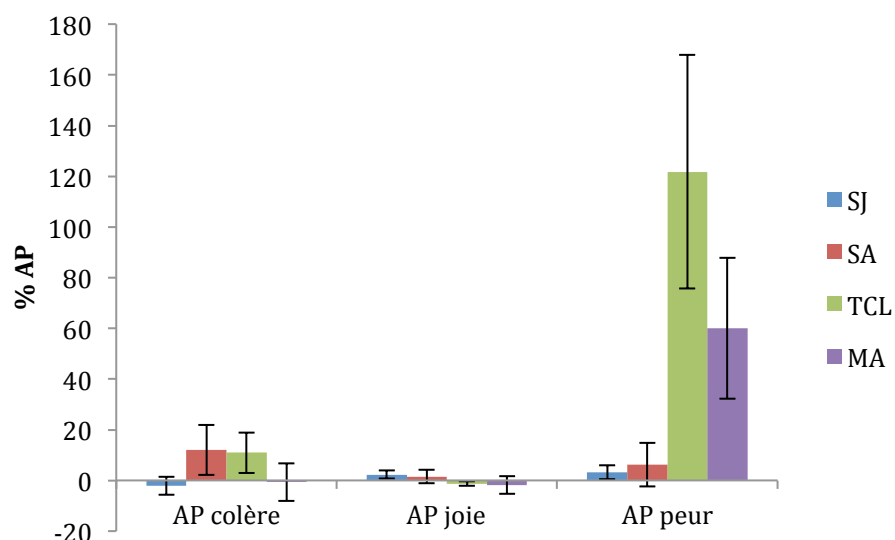


**Figure 19 : Diminution progressive du nombre de réponses correctes obtenues lors de la tâche de décodage des émotions dans les études 4 et 5 (combinées) en fonction du groupe d'appartenance.**

SJ : Sujets jeunes, SA : Sujets âgés, TCL : patient avec Troubles Cognitifs Légers, MA : patient atteint de la maladie d'Alzheimer.

Un effet principal de la condition a également été mis en évidence ( $F(1,60)=10.01, p<0.001$ ), soulignant que les performances étaient meilleures dans la condition « regard » que « visage entier ». Un effet principal de l'émotion a également été montré ( $F(2,120)=123.42, p<0.001$ ). L'émotion de peur était associée aux réponses les plus faibles comparées à la joie ( $F(1,60)=214.14, p<0.001$ ) et à la colère ( $F(1,60)=37.62, p<0.001$ ), elle-même plus difficile à décoder que la joie ( $F(1,60)=116.07, p<0.001$ ).

L'analyse sur l'ensemble des groupes réunis a relevé une interaction double tendancielle [condition\*émotion\*groupe ( $F(6,120)=2.032, p=0.06$ )]. Dans le cadre d'une synthèse des études 4 et 5, nous nous permettrons d'investiguer plus finement cette interaction marginalement significative. Pour faciliter la compréhension de cette interaction, nous analyserons les effets d'interaction entre « émotion » et « groupe » à partir des pourcentages d'augmentation de performance (AP) de reconnaissance des émotions entre les conditions « visage entier » et « regard », déterminés par la formule :  $[RC(\text{Condition « regard »}) - RC(\text{Condition « visage entier »})] / RC(\text{Condition « visage entier »}) * 100$ . Ces analyses ont révélé un effet principal du groupe ( $F(3,60)=4.84, p=0.004$ ), et de l'émotion ( $F(2,120)=12.02, p<0.001$ ) ainsi qu'une interaction entre le groupe\*émotion ( $F(6,120)=4.23, p<0.001$ ), représentée sur la Figure 20. Les comparaisons planifiées n'ont montré aucune amélioration de performances entre les deux conditions pour les émotions de joie et colère pour chacun des groupes. A l'inverse, pour l'émotion de peur, une augmentation significative des performances entre la condition « regard » et « visage entier » a été notée uniquement pour les patients TCL ( $F(1,60)=20.49, p<0.001$ ) et MA ( $F(1,60)=6.51, p=0.01$ ). Cette augmentation de performances semble tendanciellement supérieure chez les patients TCL comparée aux patients MA ( $F(1,60)=2.98, p=0.06$ ). Malgré cette stratégie visant à pallier le déficit, les performances des patients TCL et MA restaient inférieures à celles des PA ( $F(1,60)=9.03, p=0.003$ ).



**Figure 20 : Pourcentages d'augmentation de performances (%AP) obtenues lors de la tâche de décodage des émotions dans les études 4 et 5 (combinaisons) en fonction du groupe d'appartenance et de l'émotion.**

SJ : Sujets jeune, SA : Sujets âgés, TCL : patient avec Troubles Cognitifs Légers, MA : patient atteint de la maladie d'Alzheimer.

En résumé de nos études 4 et 5 combinées, il semblerait qu'un déficit progressif s'installe avec la progression de la pathologie, résultat que nous mettons également en avant dans la synthèse de la méta-analyse (Etude 3). La stratégie visuelle visant à pallier au déficit émotionnel, n'est efficace que pour l'émotion de peur et chez les patients uniquement, suggérant que des atteintes fonctionnelles de l'amygdale pourraient être à l'origine de ce mécanisme, et ce, dès les phases précoces de la maladie. Malgré cette stratégie, un déficit chez ces patients persiste, suggérant que les atteintes amygdaliennes pourraient expliquer seulement partiellement certains déficits liés à l'émotion. L'ensemble de ces données convergent vers l'idée d'une réelle pertinence à investiguer les troubles émotionnels dans des phases cliniques, ainsi que pré-cliniques de la maladie.

#### 4. MISE EN ÉVIDENCE DIRECTE D'UNE DYSFONCTION AMYGDALIENNE : ÉTUDE EN NEUROIMAGERIE

Comme nous l'avons vu au travers de nos études comportementales inspirées de l'étude d'Adolphs et collaborateurs (2005), l'utilisation d'expressions faciales émotionnelles comme support expérimental permet d'avoir un aperçu de la fonctionnalité de l'amygdale. Toutefois, dans les études 4 et 5, nous avons inféré la présence d'altérations fonctionnelles de l'amygdale dans la MA. Dans ce chapitre, nous chercherons à vérifier directement la fonctionnalité amygdalienne dans la MA, à l'aide d'un paradigme mené en IRMf pour lequel il existe une sensibilité forte quant à l'activation de cette structure. Afin de dissocier les effets liés au vieillissement sain de ceux liés au vieillissement de type « Alzheimer », cette tâche a été également menée sur une population jeune. En effet, ceci nous semble particulièrement pertinent d'évaluer au préalable d'éventuelles différences entre la population âgée et jeune. S'il s'avère que les personnes âgées ne se différencient pas des jeunes, nous pourrions suggérer que les éventuelles différences observées entre les patients MA et le groupe de sujets âgés sont bien liées spécifiquement au vieillissement de type pathologique. Le but final étant de trouver un paradigme sensible à l'apparition de la MA, lorsque l'amygdale commence tout juste à être atrophiée. L'**Expérience 6**, non finalisée à ce jour (uniquement portée sur 3 patients MA), est décrite en détail sous format article dans la prochaine section de ce manuscrit.

#### 4. 1. INTRODUCTION

Des régions cérébrales impliquées dans le traitement des émotions subissent d'importants changements dans le vieillissement sain. En particulier, les lobes frontaux et temporaux sont les régions subissant d'importantes pertes volumiques au cours du vieillissement sain (Bartzokis et al., 2001). Le lobe frontal, et en particulier la zone orbito-frontale (Lamar et Resnick, 2004; Tisserand et al., 2002), s'atrophie précocement (Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005). L'amygdale bien qu'appartenant au lobe temporal (partie médiale) semble moins touchée par les effets liés au vieillissement (cf. Chapitre 2, partie 1). Il a d'ailleurs été rapporté que le volume de l'amygdale déclinerait moins rapidement que celui des lobes frontaux au cours du vieillissement sain (Good et al., 2001; Grieve et al., 2005).

Ces changements cérébraux ont pour conséquence une altération globale du traitement des visages émotionnels (Ruffman et al., 2008). En effet, les capacités de reconnaissance explicite des expressions faciales émotionnelles, dont celles de la peur, semblent altérées chez les personnes âgées (PA) (Isaacowitz et al., 2007; Sullivan et al., 2007) et ce malgré une atteinte anatomique relativement faible de la structure amygdalienne. Ce résultat suggère une absence de relations linéaires au cours du vieillissement sain entre les troubles de reconnaissance émotionnelle et les atteintes anatomique de l'amygdale (Wright et al., 2006).

Le processus auquel renvoie le décodage de l'émotion n'implique pas seulement l'amygdale (cf. Chapitre 3, partie 1). En effet, le gyrus fusiforme (Winston et al., 2003a), le cortex préfrontal dorsolatéral (Sprengelmeyer et al., 1998), le striatum ventral (Calder et al., 2004), le sillon temporal supérieur (LaBar et al., 2003), ainsi que les lobes pariétaux et occipitaux (Posamentier et Abdi, 2003) sont également impliqués. Ainsi, d'autres structures cérébrales autres que l'amygdale peuvent être à l'origine d'un trouble de reconnaissance émotionnelle dans cette population âgée (Gunning-Dixon et al., 2003; Keightley et al., 2007).

Nous avons montré dans les chapitres précédents une altération de l'amygdale dans la MA (cf. Chapitre 2, Etude 1), s'accompagnant d'un déficit significatif de la reconnaissance de la peur (cf. Etude 3), lui-même probablement lié à un déficit de l'extraction de la saillance émotionnelle d'un stimulus (cf. Etude 4 et 5). Toutefois, en l'absence de mesures directes d'une relation entre la structure et sa fonction, ces éléments constituent uniquement des preuves indirectes d'un dysfonctionnement amygdalien. Des contre-arguments pourraient être avancés à l'encontre de notre hypothèse. En particulier, nous avons déjà souligné qu'il est peu vraisemblable d'attribuer l'ensemble des difficultés rencontrées par les patients lors du traitement des émotions à la seule atrophie de l'amygdale. Bien que nous ayons sélectionné des patients à des stades les plus légers possibles, nous sommes conscients que les atteintes cérébrales touchent de nombreuses autres régions, en particulier du système limbique, impliquées dans l'émotion. Nous pensons que le choix de nous focaliser sur l'amygdale plutôt que sur un réseau plus large se justifie par la valeur heuristique dans le cadre d'une approche expérimentale. En conclusion, bien que nous pensions que les éléments développés plus haut nous permettaient d'avancer avec une relative confiance un lien entre certains troubles émotionnels et l'atrophie amygdalienne, l'hypothèse d'une origine autre à ces difficultés ne peut être totalement exclue.

Plusieurs auteurs ont proposé l'hypothèse selon laquelle des troubles émotionnels se rapportent à l'atteinte anatomique de la structure amygdalienne (Landre et al., 2013; Mori et al., 1999; Perrin et al., 2012; Schultz et al., 2009). Toutefois, une seule étude a cherché à mettre en évidence directement l'altération de la fonction amygdalienne durant des paradigmes d'activations cérébrales durant lesquels l'émotion était induite (Wright et al., 2007). Cette étude a montré une activité plus grande dans l'amygdale droite et gauche des patients (comparée aux sujets âgés sains) lors du traitement des visages de peur nouvellement perçus, ainsi qu'une activité supérieure de l'amygdale droite pour les visages neutres déjà aperçus auparavant (paradigme « novel/familiar »). Les auteurs ont interprété leur résultat sous la forme d'une compensation fonctionnelle. Toutefois, aucune donnée comportementale n'a pu appuyer cette interprétation. Une autre étude a également cherché des éléments relatifs à la connectivité fonctionnelle au niveau de cette région amygdalienne, cependant une fois encore, aucun indicateur émotionnel n'est



rapporté dans cette étude (Yao et al., 2013). Ces auteurs ont mis en évidence, lors d'un paradigme d'activation au repos (« resting state »), une diminution significative de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et les régions impliquées dans le réseau cérébral par défaut (*e.g.*, hippocampe, parahippocampe, gyrus frontal supérieur, gyrus frontal médian). De notre connaissance, aucune étude n'a examiné la relation entre le traitement émotionnel, en particulier les déficits de reconnaissance de la peur en lien avec l'activité de l'amygdale dans la MA.

Elaborer des paradigmes permettant d'observer conjointement des déficits émotionnels en lien avec des dysfonctionnements de l'amygdale dans la MA semble donc être une piste originale pour détecter les origines de ces déficits. De plus, élaborer une tâche permettant de distinguer une activité amygdalienne « anormale » liée au vieillissement de type MA de celle liée au vieillissement sain constitue également un enjeu important. Pour cela, il nous semble pertinent de construire un paradigme sur la base du traitement de l'expression faciale de peur. La recherche de facteurs auxquels l'amygdale est sensible – en plus du traitement des visages exprimant la peur – soulève néanmoins l'existence d'une activation différentielle de celle-ci en fonction de la consigne donnée aux sujets.

#### *Mise en place d'un paradigme sensible à une activité amygdalienne*

##### **- Tâches explicite/implicite et activité amygdalienne**

Nos précédents protocoles avaient pour sujet d'étude le traitement explicite des expressions faciales émotionnelles, c'est-à-dire un processus contrôlé et conscient d'analyse du contenu affectif des visages présentés. Or il existe une autre procédure de traitement, automatisée et inconsciente : on parle de traitement émotionnel implicite, c'est-à-dire que le sujet n'a pas conscience de réaliser un traitement émotionnel, mais l'émotion est supposée tout de même avoir un effet incident sur certains aspects de la cognition. Par exemple, un traitement émotionnel inconscient peut survenir lorsque les stimuli émotionnels sont perçus de manière subliminale et véhiculent une certaine forme de menace tels que les visages de peur (Ohman, 2005), colère (Morris et al., 1998) ou encore lorsqu'ils sont filtrés en Basses Fréquences Spatiales (BFS) (Vuilleumier et al., 2003). D'autres tâches qualifiées également d'« implicite » consistent à ne pas orienter directement la tâche sur l'émotion (*e.g.*, discrimination de visage sur la base du genre, tâche de Stroop émotionnel) (Critchley et al., 2000; Dudley et al., 2002). Ainsi, le contenu émotionnel est non pertinent pour la réalisation de la tâche (en anglais « *task-irrelevant* »), alors que celui devient pertinent lorsqu'il est par exemple demandé de juger de l'émotion (en anglais « *task-relevant* ») (Lichtenstein-Vidne et al., 2012; Osinsky et al., 2012).

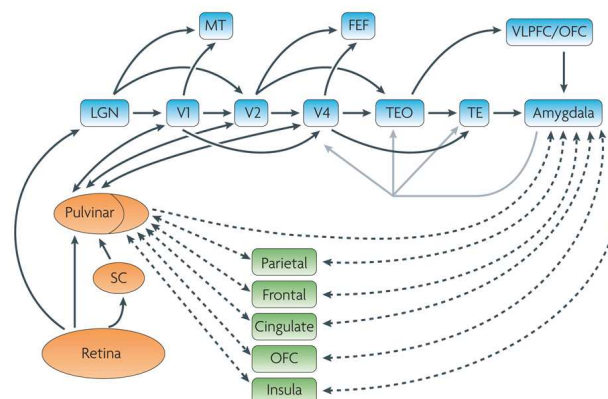
Les résultats de l'expérience de Critchley et de son équipe (2000) suggèrent l'existence de deux voies de traitement émotionnel, correspondant à deux parcours d'activation cérébrale distincts. Lors de cette étude, l'activité BOLD des sujets est mesurée par IRMf alors qu'ils réalisent une tâche où le contenu affectif des expressions faciales est pertinent (traitement explicite : catégorisation émotionnelle) ou non pertinent (traitement implicite : discrimination de genre) pour la réussite de la tâche. Les résultats ont montré que le traitement explicite des expressions faciales émotionnelles entraîne significativement plus d'activité dans le lobe temporal par rapport au traitement implicite, et le traitement implicite des émotions faciales provoque une activation significativement plus importante dans la région amygdalienne comparée au traitement explicite (Critchley et al., 2000). D'après les observations des auteurs, il semblerait donc qu'un paradigme provoquant un traitement émotionnel implicite soit particulièrement pertinent pour cibler l'activité de l'amygdale, résultat qu'il est également rapporté par ailleurs (*e.g.*, Hariri et al., 2003). Cependant, à l'inverse, d'autres études montrent une réponse plus forte de l'amygdale pour des tâches explicites qu'implicites (Fusar-Poli et al., 2009; Krolak-Salmon et al., 2004). Les tâches explicites considérées dans la méta-analyse de Fusar-Poli et al., (2009) étaient orientées directement sur le matériel émotionnel, alors que les tâches implicites comprenaient des paradigmes de type vision passives et discrimination de genre. La distinction au niveau des processus de traitement explicite vs implicite mis en œuvre au niveau de cette région amygdalienne reste donc peu claire. Dans le cadre de notre étude, il nous semble donc plus pertinent de prendre en compte ces deux procédures pour tenter de cibler l'activité de cette région.

## - Fréquences spatiales et activité amygdalienne

LeDoux (1996) a émis l'hypothèse de l'existence d'une route sous-corticale traitant automatiquement les stimuli menaçants, indépendante de l'influence corticale. Cette route partirait de la rétine et passerait par le colliculus, le pulvinar et l'amygdale, suivant un trajet parallèle à celui de la voie ventrale visuelle (celle-ci allant du lobe occipital vers le lobe temporal). Ces deux voies visuelles distinctes corticale et sous-corticale, sont sélectivement sensibles à des rangs de fréquences spatiales différents. En effet, les informations visuelles de haute fréquence spatiale (fines et très détaillées) projettent principalement au niveau du cortex visuel ventral par des voies parvocellulaires, provoquant des réponses lentes mais de bonne résolution. Quant aux informations visuelles de basse fréquence spatiale (grossières et peu détaillées), elles sont réceptionnées par la voie dorsale pariétale qui a des connexions avec les régions sous-corticales (le colliculus supérieur et le pulvinar), fournissant des signaux visuels rapides et bruts à l'amygdale via des canaux magnocellulaires (Schiller et al., 1979; Vuilleumier et al., 2003).

Les travaux de Vuilleumier et al., (2003) offrent un cadre expérimental original pour évaluer l'implication amygdalienne en relation avec l'existence de ces voies de traitement via le filtrage des images émotionnelles. Dans son étude, en accord avec celle de LeDoux, Vuilleumier et collaborateurs (2003) mettent en évidence une voie sous-corticale directe entre le système visuel primaire (*i.e.*, colliculus supérieur, pulvinar, thalamus) et l'amygdale qui serait activée préférentiellement par la présentation d'images émotionnelles filtrées en BFS. À l'inverse, les images filtrées en Hautes Fréquences (HFS) spatiales activeraient moins l'amygdale, le signal empruntant la voie ventrale, allant du cortex visuel primaire au cortex occipito-temporal via le gyrus fusiforme. Ces résultats soutiennent la distinction d'un couplage « BFS – Voie Magnocellulaire » ayant pour objet la catégorisation émotionnelle, versus un couplage « HFS – Voie Parvocellulaire » ayant pour objet l'identification plus fine.

Ces observations suggèrent l'existence de routes anatomiquement et fonctionnellement différentes lors du traitement émotionnel. Toutefois, il est important de noter que les résultats de LeDoux reposent sur un modèle animal et que l'existence de telles voies de traitement différenciées est controversée chez l'homme. En effet, des études soulignent que les informations parvenant à l'amygdale emprunteraient également la voie corticale (Pessoa et Adolphs, 2010). Ces auteurs ont proposé un modèle selon lequel l'information visuelle émotionnelle parvenant à l'amygdale emprunterait non pas une seule voie mais à l'inverse de multiples « chemins » (Figure 21) faisant intervenir le cortex visuel, pariétal et frontal, le cingulaire, l'insula ainsi que le cortex orbitofrontal (Pessoa et Adolphs, 2011) passant - ou non - par la voie colliculus-pulvinar. Dans ce contexte, les informations parvenant à l'amygdale pourraient ne pas être spécifiquement sensible aux BFS (De Cesare et Codispoti, 2013), mais tout aussi sensible au traitement des HFS (Burra et al., 2013) par l'intermédiaire d'autres voies de traitement que celles décrites par Vuilleumier et collaborateurs (2003).



**Figure 21: Existence de voies multiples parvenant à l'amygdale et d'interconnexions réunissant ces structures cérébrales.**

Les informations visuelles pourraient parcourir la voie visuelle pour rejoindre l'amygdale (essentiellement en bleu). Toutefois, l'existence de connexions entre le colliculus-pulvinar et l'amygdale via les aires associatives sont également à considérer (en orange et vert). L'amygdale reçoit des afférences du VLPFC/OFC mais aussi les aires fronto-pariétale. FEF: frontal eye field; LGN: lateral geniculate nucleus; MT: medial temporal area (aussi connu sous le nom V5); OFC: orbitofrontal cortex; SC: superior colliculus; TE: inferior temporal area TE; TEO: inferior temporal area TEO; V: visual cortex; VLPFC: ventrolateral prefrontal cortex.

## 4. 2. **ETUDE 6 : OBJECTIFS DE L'ÉTUDE IRMF ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE**

Dans notre étude, nous avons cherché à mesurer l'activité de l'amygdale à l'aide d'une étude menée en IRM fonctionnelle. En accord avec cet objectif, nous avons mis en place un paradigme expérimental nécessitant un traitement émotionnel impliquant des visages de peur. Inspirés de l'étude de Vuilleumier et al. (2003), nous avons de plus manipulé les fréquences spatiales, avec l'hypothèse d'une sensibilité plus forte de l'amygdale pour le traitement des images de peur filtrées en BFS. Afin d'optimiser l'activation amygdalienne, nous avons testé le paradigme de Vuilleumier et collaborateurs (2003) sur une tâche explicite (catégorisation émotionnelle) et implicite (discrimination de genre). Cette étude a donc été réalisée auprès de patients atteints de la maladie d'« Alzheimer » à un stade léger, dans le but de mettre à jour un pattern de réponse spécifique aux patients qui serait le témoin des altérations anatomiques précoces de l'amygdale.

Cette étude a également été menée chez des sujets jeunes adultes (PJ) et des personnes âgées saines dans le but d'écarter des effets liés au vieillissement sain dans notre recherche de marqueur de la dysfonction amygdalienne dans la MA. Concernant, le vieillissement sain, nous nous attendons à observer des déficits comportementaux dans la tâche de catégorisation émotionnelle des images de peur, cependant, nous ne faisons pas l'hypothèse d'une dysfonction globale (contrairement à la MA) de cette structure comparée aux PJ, sachant que cette structure est faiblement touchée dans le vieillissement normal. Toutefois, l'influence des traitements émotionnels dans le vieillissement sain via la modulation des fréquences spatiales n'étant pas investigué à ce jour dans la littérature, nous n'excluons pas l'observation d'activités différentielles entre PJ et PA en fonction du filtrage.

Une séquence de « Localizer » a également été effectuée par chaque participant, afin d'affiner la détection de l'amygdale lors de l'analyse des résultats. L'objectif du Localizer était double : (1) Localiser précisément l'amygdale chez chaque participant, ce qui servira lors des traitements statistiques de nos tâches d'intérêts. (2) S'assurer que les différences d'activités cérébrales entre les sujets jeunes et âgés résultent de modifications des traitements émotionnels en fonction des fréquences spatiales et non d'un déclin des processus de traitement des visages avec l'âge.

## 4. 3. **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### 4. 3. 1. **PARTICIPANTS**

Trois groupes de participants ont pris part à l'expérience :

- Quatorze sujets jeunes âgés de 20 à 30 ans (âge moyen : 23,9 ans, écart-type : 1,86)
- Treize sujets âgés sains de 65 ans et plus (âge moyen : 70 ans, écart-type : 5,69)
- Six patients atteints de la maladie d'« Alzheimer », cependant deux d'entre eux n'ont pas pu rester dans l'IRM jusqu'au bout du protocole, et un troisième sujet a dû être exclu de l'analyse pour cause d'état dépressif. Ainsi, trois sujets ont donc été conservés pour l'analyse des résultats (respectivement de 85, 58, et 94 ans).

Les critères d'inclusion valables pour tous les sujets ont été les suivants : (1) Absence de prise d'antidépresseurs et de psychotropes, (2) Nécessité d'avoir une bonne acuité visuelle naturelle ou corrigée, (3) Absence de particules métalliques et électroniques dans le corps (4) Absence de dépression : Score inférieur à 6 sur l'échelle Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage, 1988) ou un score inférieur à 3 pour les jeunes adultes sur l'échelle de Beck (dite BDI : « Beck's Depression Inventory » (Beck et al., 1996)), (5) Absence d'une personnalité anxieuse : Score d'anxiété-trait inférieur à 46 (correspondant à un niveau d'anxiété très faible à faible) ou d'un état anxieux trop élevé le jour de la passation: Score d'anxiété-état inférieur à 56 (très faible, faible, ou moyen) (échelle STAI : « State-Trait Anxiety Inventory » (Spielberger et al., 1983)).

Tous les participants ont également passé le Mini Mental State Examination (MMSE ; (Folstein et al., 1975)). Ce test a permis de vérifier notamment que les patients « Alzheimer » étaient aux stades légers de la maladie (avec un score au MMSE compris entre 20 et 25). Afin d'affiner l'évaluation d'un état de démence, les participants âgés ont également répondu à l'échelle de Mattis (Dite DRS : Mattis Dementia

Rating Scale (Mattis, 1988)). Le seuil pathologique étant fixé à 136, les personnes âgées devaient présenter un score supérieur à 136 et les patients « Alzheimer » un score inférieur.

Enfin, il était demandé spécifiquement aux patients « Alzheimer » de venir accompagnés d'une personne pouvant répondre au Neuropsychiatric Inventory (NPI) de (Cummings, 1997). Sept patients atteints de la maladie d'« Alzheimer » ont accepté de participer à l'étude. Pour quatre d'entre eux, aucune analyse des données IRMf n'a pas pu être réalisée (*e.g.*, patient ne finalisant pas l'expérience ou présentant un état dépressif). Un réel groupe expérimental « Alzheimer » n'a pas pu être ainsi constitué, les résultats de chaque patient seront donc présentés individuellement. L'ensemble des informations relatives aux caractéristiques de ces patients et groupes de participants sont disponibles dans le Tableau 5 et 6.

Groupe	PJ	PA
Nombre de sujets	14	13
Nombre de femmes/hommes	9 / 5	5 / 8
Âge moyen	23,9	70
Score MMSE moyen	29,8	29,2
Score STAI moyen Etat / Trait	28 / 34,6	27,2 / 39,4
Score GDS moyen	1,4	2,2
Score BDI moyen (sujets jeunes uniquement)	1,1	/
Score M-DRS moyen (sujets âgés uniquement)	/	142

**Tableau 5 : Caractéristiques moyennes des groupes de participants jeunes et âgés.**

Différence PJ-PA : Age :  $p < 0.001$  ; GDS : ns ; MMSE : ns ; STAI état : ns ; STAI trait : ns.

BDI : Beck's Depression Inventory ; M-DRS : Mattis Dementia Rating Scale ; STAI état-trait : State-Trait Anxiety Inventory ; GDS : Geriatric Depression Scale ; MMSE : Mini Mental State Evaluation.

Patients	Sujet n°1	Sujet n°2	Sujet n°3
Sexe	H	F	F
Âge	85	58	94
NE	Bac +5	Bac +3	Bac +5
MMSE	23	23	24
STAI Etat / Trait	20 / 24	41 / 59	27 / 37
GDS	3	5	5
M-DRS	125	136	125
NPI	APA/IND	AGI/AGR/A PA/IRR/SO M/APP	AGI/ANX/ APA/IND

**Tableau 6 : Caractéristiques des 3 patients « Alzheimer » inclus dans l'étude.**

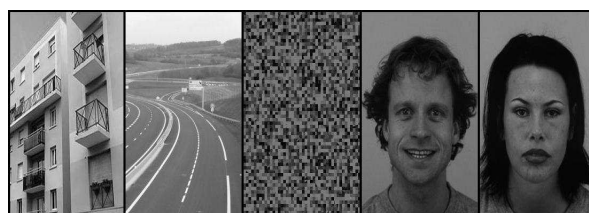
Différence PA-MA : Age : ns ; GDS :  $p = 0.01$  ; MMSE :  $p < 0.0001$  ; STAI état : ns ; STAI trait : ns ; Mattis :  $p < 0.0001$ .

NE : Niveau d'études, APA : apathie, AGI : Agitation, AGR : Agressivité, IND : Indifférence, SOM : trouble du sommeil, APP : trouble de l'appétit, IRR : Irritabilité, ANX : anxiété. M-DRS : Mattis Dementia Rating Scale ; STAI état-trait : State-Trait Anxiety Inventory ; GDS : Geriatric Depression Scale ; MMSE : Mini Mental State Evaluation ; NPI : Neuropsychiatric Inventory

#### 4. 3. 2. DESIGN EXPÉRIMENTAL

##### STIMULI

Le paradigme utilisé pour le Localizer était de type « Block »<sup>4</sup>. Pour localiser les régions cérébrales traitant les visages chez chaque participant (Grill-Spector et al., 2004; Kanwisher et al., 1997; Spiridon et al., 2006) y compris l'amygdale (Gschwind et al., 2012b), 16 blocs composés de stimuli en noir et blanc représentant des visages, des paysages et des images brouillées ont été utilisés (4 blocs par catégorie de stimulus, 16 stimuli dans chaque bloc, et 32 photographies pour chaque catégorie). L'ordre d'apparition des blocs était aléatoire. Les images sont projetées à partir de l'arrière de l'IRM vers un miroir fixé sur l'antenne dans laquelle se trouve la tête du participant, lui permettant ainsi de voir les images (angle visuel : 5 x 6.3°). Les photographies de visages étaient constituées d'hommes et de femmes vus de face, avec des expressions faciales neutres ou amicales. Le bloc composé de paysages incluait des vues d'immeubles et de routes, exemptes d'êtres vivants. Le bloc d'images brouillées a été créé par aléatorisation de fragments de 5 pixels des images de visages. Chaque stimulus (Figure 22) était présenté pendant 750 ms avec un intervalle inter-stimulus de 500 ms.



**Figure 22 : Exemples de photographies utilisées lors du Localizer**

De gauche à droite : buildings et routes (constituant ensembles le bloc « paysages »), image brouillée, viPage d'homme avec une expression amicale, visage de femme avec une expression neutre.

Le paradigme utilisé pour les tâches expérimentales (implicite et explicite) était de type « événementiel »<sup>5</sup>. Les stimuli utilisés étaient des photographies en noir et blanc de visages d'hommes et de femmes neutres ou exprimant la peur, issues de la banque d'images « Karolinska Directed Emotional Faces » (Lundqvist et al., 1998). Toutes les photographies étaient au format de 360 x 460 pixels, et projetées sur le miroir disposé sur l'antenne de tête de l'IRM (angle visuel : 5 x 6.3°). Les fréquences spatiales des stimuli originaux (dits NF, pour « non-filtrés ») ont été filtrées par un filtrage passe-bas (<6 cycles/image) pour créer des stimuli basses-fréquences (BFS) et un filtrage passe-haut (>24 cycles/image) pour créer les stimuli hautes-fréquences (HFS) (Figure 23). Chaque visage était présenté au centre de l'écran pendant 200 ms avec un intervalle interstimulus moyen de 1740 ms. La session expérimentale présente donc 6 conditions (3 fréquences spatiales : HFS, BFS, NF, et deux types d'expression faciale : peur et neutre) avec 22 stimuli (11 femmes et 11 hommes) par condition. Chaque visage est présenté deux fois, chaque condition inclut donc 44 stimuli présentés dans un ordre aléatoire.

<sup>4</sup> Le paradigme de type « Block » se constitue d'une alternance de conditions expérimentales, consistant en des époques de tâches et des époques de repos. La comparaison entre l'amplitude des signaux obtenus pendant les époques de tâches et les époques contrôle permet d'isoler les composantes fonctionnelles spécifiques à chaque condition. On obtient ainsi la moyenne de l'activité cérébrale pendant une époque, ce qui ne permet pas d'avoir d'information sur la chronométrie des activations cérébrales.

<sup>5</sup> Le paradigme de type « événementiel » permet de mesurer les réponses hémodynamiques à des événements individuels. Ce paradigme se base sur l'observation des changements hémodynamiques rapides intervenant quelques secondes après un événement neural. Pour rendre ces observations possibles, les événements sont effectués pendant un bref intervalle de temps et suivis par un événement contrôle d'une durée suffisamment longue, ce qui permet l'enregistrement de la réponse correspondant à la tâche.



**Figure 23 : Exemples de photographies utilisées lors de la tâche expérimentale : visages de femmes neutres et exprimant la peur selon les différents types de filtrages.**

De gauche à droite : images non-filtrées, images filtrées en basses-fréquences spatiales (<6 cycles/image), images filtrées en hautes-fréquences spatiales (>24 cycles/image).

## PROCÉDURE & PARADIGME

L'étude IRMf se compose de trois sessions : d'abord une étape de Localizer, puis deux tâches expérimentales induisant un traitement émotionnel implicite puis explicite. Les stimulations auxquelles les participants doivent répondre sont présentées à l'aide du logiciel E-Prime©.

### Bilan neuropsychologique :

Hors IRM, le participant répondait dans un premier temps aux questionnaires d'inclusion décrits précédemment (GDS, Beck, STAI, MMSE, Mattis, NPI). Ensuite, les trois séquences expérimentales ayant lieu dans l'IRM et détaillées ci-dessous se déroulaient à la suite et dans cet ordre.

### Localizer :

Pour permettre la localisation des structures cérébrales dédiées au traitement des visages, les participants réalisaient une tâche de détection de type « 1-back » (n-back (n=1)), la consigne donnée étant d'appuyer sur un bouton lorsque deux images identiques apparaissent à la suite.

### Tâche implicite :

Dans cette session, le traitement implicite des expressions faciales a été examiné en demandant aux participants de juger le genre des visages qui apparaissaient, dans un paradigme de type « go/no go ». Les sujets devaient appuyer sur le bouton lorsqu'ils percevaient un visage de femme et s'abstenir lorsqu'ils percevaient un homme, ou inversement, la tâche de décision de genre homme/femme étant contrebalancée entre les sujets.

### Tâche explicite :

Dans cette session, le traitement explicite des expressions faciales a été examiné en demandant aux participants de juger de l'émotion du visage présenté, dans un paradigme de type « go/no go ». Les sujets devaient appuyer sur le bouton lorsqu'ils percevaient un visage de peur et s'abstenir lorsqu'ils percevaient un visage neutre.

## 4. 3. 3. ANALYSE DES RÉSULTATS COMPORTEMENTAUX

Les données comportementales issues de la tâche implicite n'ont pas été analysées. En effet, cette tâche consistait à orienter l'attention du sujet sur le stimulus émotionnel, sans que cela ne s'accompagne d'un traitement explicitement porté sur celui-ci. Ces données ne renseignent donc pas d'éventuels troubles de reconnaissance émotionnelle.

En revanche, les données issues de la tâche explicite ont été analysées. Les analyses concernant cette tâche ont été réalisées sur les proportions totales de réponses correctes définies par la formule : [Nombre de réponses correctes GO (« Hits responses ») + Nombre de réponses correctes NOGO (« Correct

rejections »] / le nombre total d'essais.) Les comparaisons de performances entre les groupes ont été réalisées sous Statistica9.0®, le seuil de significativité étant fixé à  $p < 0.05$ . Pour comparer les performances des patients à celles des sujets sains, un test t modifié a été réalisé (Crawford et Garthwaite, 2002).

#### 4. 3. 4. ACQUISITION ET TRAITEMENTS DES IMAGES IRMF

##### **ACQUISITION DES DONNÉES IRM**

Une IRM corps-entier (Philips Achieva TX) a été utilisée avec une force de gradients de 40mT/m. Pour l'acquisition des volumes fonctionnels, des images EPI pondérées en écho de gradient T2\* ont été utilisées. Trente-neuf coupes axiales adjacentes et parallèles au plan bi-commissural ont été acquises dans un mode entrelacé. L'épaisseur de coupe est de 3,5 mm. La taille des voxels dans le plan d'acquisition est de 2.7 x 2.7 x 3.5 mm (champ de vue de 216 x 216 x 136.5 mm acquis avec une matrice d'acquisition de 72 x 71 pixels). Les paramètres de la séquence relative à la tâche implicite et explicite étaient les suivants : TR = 2.9 s, TE = 30 ms, angle de bascule : 77°. Pour la séquence de Localizer, les paramètres sont identiques sauf le TR = 2.5 s. Lors de la tâche expérimentale, 189 volumes ont été acquis, et 128 volumes ont été acquis lors du Localizer.

En fin de session, une IRM anatomique haute résolution en trois dimensions et pondérée en T1 est également réalisée, en utilisant une séquence T1 TFE (champ de vue : 240,941 x 256,000 x 180,000 mm ; résolution = 0,89 x 0,89 x 1,2 mm; matrice d'acquisition : 272 x 249 pixels ; matrice de reconstruction = 288 x 288 pixels).

##### **TRAITEMENT DES DONNÉES IRMF**

###### **Prétraitements spatiaux**

L'analyse des données a été réalisée avec Matlab7.0® en utilisant le modèle linéaire général implémenté dans le logiciel SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) où chaque événement est modélisé suivant un modèle de fonction hémodynamique. Plusieurs étapes de prétraitement spatial ont été appliquées aux données afin de les normaliser et pouvoir ensuite les comparer. Tout d'abord, les volumes fonctionnels ont été temporellement corrigés avec la coupe n°19 comme référence, dans le but d'atténuer les effets causés par les différences de temps d'acquisition de chaque coupe. Les volumes ont ensuite été réalignés pour minimiser les mouvements de tête des participants. Le premier volume de la première session d'acquisition fonctionnelle a été pris comme volume de référence. L'étape de « co-register » a permis d'ajuster le volume anatomique pondéré en T1 aux images moyennes créées par la procédure de réaligement, puis il a ensuite été normalisé à l'espace MNI en utilisant une interpolation trilineaire. Les paramètres de normalisation du volume anatomique ont ensuite été utilisés pour la normalisation des volumes fonctionnels. Enfin, chaque volume fonctionnel a été lissé par un filtre Gaussien. Tous les sujets ayant présenté des mouvements de tête trop importants lors de l'acquisition (c'est-à-dire supérieurs à la taille d'un voxel fonctionnel) ont été supprimés de l'analyse.

###### **Traitements statistiques des données IRMF**

Les analyses statistiques ont été réalisées sur les images fonctionnelles en se basant sur le modèle linéaire général implémenté sous SPM8.

###### Localizer

Une première analyse a été effectuée sur les résultats obtenus au Localizer par les jeunes adultes et les personnes âgées saines, en sélectionnant comme régresseurs les trois conditions associées à cette tâche et correspondant au type d'image présentée aux sujets (visages, paysages, et images brouillées). Le contraste [Visages > Paysages + Images Brouillées] permet de révéler les structures cérébrales associées au traitement des visages (Grill-Spector et al., 2004; Gschwind et al., 2012a; Kanwisher et al., 1997; Spiridon et al., 2006). Pour ce contraste, une analyse de groupe basée sur un test t de Student (one sample t-test) a été réalisée pour le groupe de sujets jeunes (N=14) et le groupe de sujets âgés sains (N=13). Puis, un « two sample t test » a été réalisé pour comparer les deux groupes pour ce contraste, afin de révéler

d'éventuelles différences entre les réseaux activés chez les jeunes adultes et les personnes âgées lors du traitement des visages. Pour chaque patient « Alzheimer », un test t a été réalisé avec le contraste [Visages > Paysages + Images Brouillées] pour le Localizer, afin de révéler les activations cérébrales relatives au traitement des visages. Une analyse comparative entre patients « Alzheimer » et sujets sains a également été réalisée dans un but exploratoire (puisque uniquement 3 patients) afin d'évaluer le profil d'activation différentielle lié à la pathologie pour ce Localizer.

#### Tâches implicite et explicite

Les six conditions expérimentales correspondant aux croisements entre le type de filtrage de l'image présentée (HFS, BFS ou NF) et l'expression faciale émotionnelle associée (peur, neutre) ont été modélisées en 6 régresseurs (HFS-peur, HFS-neutre, BFS-peur, BFS-neutre, NF-peur, NF-neutre). Une analyse de la variance (ANOVA) en « whole-brain » (sur le cerveau dans son ensemble) a été réalisée pour comparer les activations entre le groupe de sujets jeunes et âgés, avec les variables suivantes :

- Groupe d'appartenance, deux conditions : jeunes, âgés.
- Type de filtrage, trois conditions : HFS (peur - neutre), BFS (peur - neutre), NF (peur - neutre).

Pour les patients, les contrastes suivants ont été réalisés pour chaque sujet via des tests t :

- [BFS peur > HFS peur] : ce contraste permet de révéler les activations cérébrales différentielles entre les images BFS exprimant la peur et les images HFS de peur, mettant en évidence les activations spécifiques aux images BFS.
- [BFS peur - BFS neutre > HFS peur - HFS neutre] : ce contraste permet de révéler les structures cérébrales dans lesquelles une interaction entre le type d'émotion présentée (peur, neutre) et la fréquence spatiale (BFS, HFS) a lieu.

#### Extraction du pourcentage de changement de signal dans les amygdales dans les deux tâches implicite et explicite

Une analyse par région d'intérêt (ROI) ciblée sur l'amygdale a été réalisée afin de vérifier nos hypothèses bien spécifiques concernant son activation préférentielle pour les images BFS de peur, et l'évolution de son activité entre les différents groupes d'âge et patients « Alzheimer ». Les coordonnées amygdaliennes moyennes ont été déterminées à partir des coordonnées extraites pour chaque participant grâce au Localizer, celui-ci ayant permis de définir l'amygdale fonctionnellement. A partir de ces coordonnées, nous avons extrait le pourcentage de changement de signal des amygdales droite et gauche pour chaque sujet sain dans la tâche implicite puis explicite. Pour les patients « Alzheimer », le pourcentage de changement de signal a été extrait sur la base des coordonnées individuelles de ces derniers obtenues au Localizer. L'extraction du pourcentage de changement de signal se fait par l'extraction des paramètres estimés, c'est-à-dire les « bêtas » ( $\beta$ ). La méthode d'extraction des paramètres estimés permet de calculer le pourcentage de changement de signal pour une région d'intérêt à partir de la valeur des paramètres estimés bêta fournis par SPM. L'interprétation des résultats par les valeurs directes des bêtas nous permet de faire une analyse sur n'importe quel voxel sans passer obligatoirement par un test t qui oblige à définir un seuil. Les bêtas de chaque voxel normalisés par rapport au bêta moyen de la session représentent le pourcentage de changement de signal obtenus dans les amygdales gauche et droite.

Les comparaisons d'activations amygdaliennes entre conditions et entre groupes ont été réalisées sous Statistica9.0©, le seuil de significativité étant fixé à  $p < 0.05$ . Le groupe d'appartenance (jeunes, âgés) constituait une variable inter-groupe, et trois variables indépendantes intra-groupes ont été analysées :

- La latéralité hémisphérique de l'activation, avec deux conditions : droite, gauche.
- Le type de filtrage, avec trois conditions : HFS, BFS, NF.
- Le type d'expression faciale émotionnelle, avec deux conditions : peur, neutre.

Afin de comparer les activations des sujets sains à celles des patients, un test t modifié de Crawford et Garthwaite (2002) a été calculé pour chaque patient, permettant de comparer un cas unique à un groupe contrôle restreint.



Une dernière analyse a été réalisée. Cette analyse a consisté à mesurer les corrélations entre le pourcentage de changement de signal dans l'amygdale obtenu dans les tâches explicite et implicite et les variables neuropsychologiques. La valeur du pourcentage de changement de signal, correspondait à la différence du signal obtenu, pour chaque fréquence et dans chaque hémisphère, entre la condition « Peur » et « Neutre ». Les variables neuropsychologiques utilisées ont été les échelles de dépression, l'anxiété-état et l'anxiété trait. Concernant les échelles de dépression, il a été montré que ce trouble de l'humeur s'accompagne d'une modulation des processus émotionnels (Dudley et al., 2002). Nous chercherons donc si les scores de dépression sont reliés à la modulation de l'activité de la structure amygdalienne. Ensuite, plusieurs auteurs ont souligné que l'activation de l'amygdale était associée au niveau d'anxiété des sujets (Bishop et al., 2004; Etkin et al., 2004; Kim et Whalen, 2009), nous rechercherons donc au travers de cette analyse des éléments concordants aux résultats de ces auteurs. Nous n'avons pas effectué les corrélations sur la population MA en raison du faible effectif.

## 4. 4. RÉSULTATS

### 4. 4. 1. DONNÉES COMPORTEMENTALES DE LA TÂCHE EXPLICITE

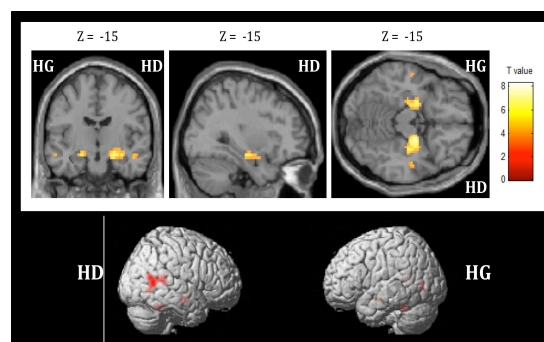
Les résultats de l'analyse ANOVA réalisée sous Statistica sur la proportion totale de bonnes réponses pour les PJ et PA sur la tâche de catégorisation émotionnelle montre un effet significatif du groupe d'âge ( $F(1,22)=4.15, p=0.05$ ), les sujets âgés ayant de plus faibles performances que les sujets jeunes.

Du fait de l'existence d'un effet d'âge, nous avons comparé les performances des patients MA uniquement avec les sujets âgés sains. Aucun des trois patients n'avait des performances significativement différentes de celles des PA.

### 4. 4. 2. LOCALIZER

#### Sujets jeunes

L'analyse de groupe effectuée avec les jeunes adultes ( $N=14$ ) révèle, pour le contraste [Visages > Paysages + Images Brouillées], des activations cérébrales significatives ( $p<0.001$ ) dans les structures suivantes : le gyrus temporal moyen droit, les gyri temporaux supérieurs bilatéraux, le gyrus temporal inférieur gauche, les gyri fusiformes bilatéraux, les hippocampes, les amygdales, le gyrus occipital inférieur gauche, le gyrus occipital moyen gauche, le lobule paracentral gauche, ainsi qu'au niveau du cervelet (Figure 24). Ces résultats vont dans le sens de nos hypothèses : lors du traitement des visages présentés dans le Localizer, les activations cérébrales des jeunes adultes correspondent à ce qui était attendu en mettant en évidence des activations dans le gyrus fusiforme, le gyrus temporal supérieur, le gyrus occipital inférieur, et l'amygdale.



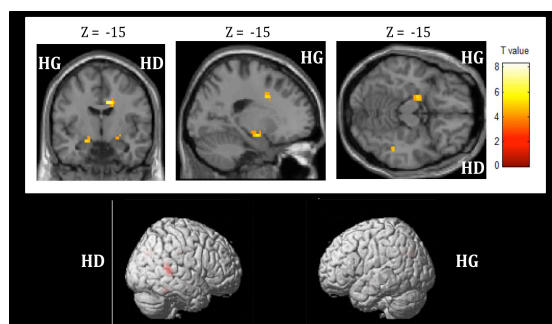
**Figure 24 : Activations cérébrales significatives ( $p<.001$ ) obtenues chez les jeunes adultes ( $N=14$ ) pour le contraste [Visages > Paysages + Images brouillées] effectuée sur les acquisitions fonctionnelles issues du Localizer, et projetées sur des modèles anatomiques 3D et 2D.**

HG = hémisphère gauche, HD = hémisphère droit.

#### Sujets âgés

L'analyse de groupe des personnes âgées saines ( $N=13$ ) par rapport au contraste [Visage > Paysages + Images Brouillées] révèle que, lors du traitement des visages, les personnes âgées activent

significativement ( $p < 0.001$ ) les structures suivantes de manière bilatérale : le précuneus, le cuneus, le gyrus cingulaire moyen, l'amygdale et l'hippocampe, mais également le gyrus angulaire gauche, le gyrus temporal moyen droit, le gyrus temporal supérieur droit, le gyrus temporal inférieur droit, et le fusiforme droit. L'activation du fusiforme gauche apparaît au seuil de  $p < 0.005$ . Contrairement aux jeunes adultes, on n'observe pas d'activation significative du gyrus occipital inférieur, mais des activations spécifiques dans le précuneus (appartenant au lobule pariétal supérieur) et le cuneus (se trouvant sur la face interne du lobe occipital).



**Figure 25 : Activations cérébrales significatives ( $p < 0.001$ ) obtenues pour les personnes âgées saines (N=13) pour le contraste [Visages > Paysages + Images brouillées] effectué sur les acquisitions fonctionnelles issues du Localizer, et projetées sur des modèles anatomiques 3D et 2D.**

HG = hémisphère gauche, HD = hémisphère droit.

#### Comparaison de groupes PJ vs. PA

Le contraste [Jeunes > Âgés] ne reflète pas de différences entre ces groupes au seuil de significativité de  $p < 0.005$ . Le contraste [Âgés > Jeunes] révèle plusieurs structures s'activant préférentiellement chez les personnes âgées : les noyaux caudés bilatéraux, les gyri cingulaires antérieurs bilatéraux, le gyrus frontal moyen, le fusiforme gauche, les précuneus bilatéraux, les gyri pariétaux supérieurs bilatéraux, et le cuneus droit ( $p < 0.005$ ).

#### Patients « Alzheimer »

##### Patient n°1 :

Le contraste [Visages > Paysages + Images Brouillées] révèle que pour ce patient, le traitement des visages est corrélé à l'activation de nombreuses régions cérébrales. Les activations significatives des gyri fusiformes bilatéraux ( $p < 0.001$ ), des gyri temporaux supérieurs bilatéraux ( $p < 0.005$ ), des gyri occipitaux inférieurs bilatéraux ( $p < 0.005$ ), et de l'amygdale gauche ( $p < 0.02$ ) font partie des activations attendues lors du traitement des visages, d'après les données de la littérature. D'autres structures sont significativement activées chez ce patient lors du traitement : le gyrus de Heschl droit ( $p < 0.001$ ), les opercules rolandiques gauche et droit ( $p < 0.001$ ), le gyrus frontal inférieur ( $p < 0.001$ ), l'aire motrice supplémentaire gauche ( $p < 0.001$ ), le gyrus précentral droit ( $p < 0.005$ ), Le gyrus pariétal inférieur bilatéral ( $p < 0.005$ ), le gyrus temporal moyen gauche ( $p < 0.005$ ), le gyrus occipital moyen gauche ( $p < 0.005$ ) et le cervelet gauche ( $p < 0.005$ ).

##### Patient n°2 :

Lors du Localizer, ce patient active significativement ( $p < 0.001$ ) et de manière bilatérale certaines des régions classiquement reconnues comme étant associées au traitement des visages : le gyrus fusiforme, le gyrus occipital inférieur, le gyrus temporal inférieur, le gyrus temporal moyen, l'hippocampe, l'amygdale, le noyau caudé, l'aire motrice supplémentaire et le gyrus frontal supérieur médian, mais également le gyrus occipital moyen gauche, l'opercule rolandique gauche, le gyrus précentral gauche, et le cervelet.

##### Patient n°3 :

Lors du traitement des visages, ce patient présente des activations significatives dans le gyrus fusiforme droit ( $p<0.001$ ) et gauche ( $p<0.05$ ), dans le gyrus occipital inférieur droit ( $p<0.005$ ) ainsi qu'au niveau du cervelet droit ( $p<0.001$ ).

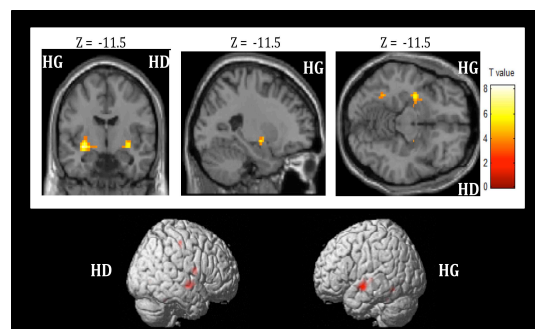
#### 4. 4. 3. TÂCHE IMPLICITE

##### *Analyse de variance (ANOVA) Jeunes vs. Agés*

Pour comparer les performances des jeunes adultes et des personnes âgées saines lors de la tâche implicite, une ANOVA a été réalisée sur le cerveau entier. Pour rappel, les variables indépendantes utilisées sont les suivantes : l'âge (deux conditions : jeunes, âgés) et le type de filtrage (trois conditions : HFS (peur-neutre), BFS (peur-neutre), NF (peur-neutre)).

Un effet principal de l'âge (indépendamment du type de filtrage) lors du traitement des expressions faciales de peur par rapport aux neutres a été mis en évidence, révélant des activations différentielles entre les jeunes adultes et les personnes âgées au niveau des structures suivantes : le fusiforme droit (30 ; -33.7 ; -18.5,  $T=11.1$ ,  $k=8$ ,  $p<0.005$ ), le gyrus parahippocampique droit (32.7 ; -31 ; -18.5,  $T=10.1$ ,  $k=2$ ,  $p<0.005$ ), et le gyrus frontal supérieur droit (21.9 ; -6.7 ; 62,  $T=10.6$ ,  $k=6$ ,  $p<0.005$ ). Lorsque l'on étudie le pourcentage de changement de signal BOLD dans ces structures, on observe que cela va dans le sens d'une augmentation d'activité pour les personnes âgées et d'une diminution pour les jeunes adultes.

Un effet principal du type de filtrage a également été mis en évidence (indépendamment des effets dus à l'âge), prenant place dans les régions détaillées dans l'Annexe 5 (du manuscrit). Ces régions s'activent donc différemment selon la fréquence spatiale des visages de peur présentés, par rapport aux visages neutres. Les amygdales (Figure 26) gauche (-24 ; -6.7 ; -11.5,  $T=12.93$ ,  $k=4$ ,  $p<0.001$ ) et droite (-24.6 ; -4 ; -11.5,  $T=9.07$ ,  $k=6$ ,  $p<0.001$ ) font partie des structures influencées par la fréquence spatiale des images présentées lors du traitement implicite des expressions faciales de peur, et ce quel que soit le groupe d'appartenance (jeunes ou âgés).



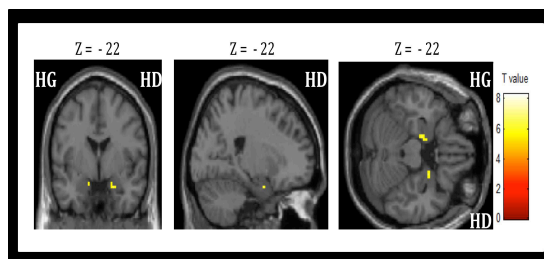
**Figure 26 : Structures cérébrales s'activant de façon différentielle selon le type de filtrage (HFS, BFS, NF) face aux expressions faciales de peur, indépendamment de l'âge (jeunes, âgés). Seuil de significativité fixé à  $p<0.001$ .**

Une interaction entre l'âge et le type de filtrage a également été recherchée, afin de révéler les structures dont l'activation est influencée à la fois par l'âge et la fréquence spatiale de l'expression faciale émotionnelle de peur présentée. Les structures concernées par l'interaction comprennent le gyrus temporal moyen gauche ( $p<0.001$ ), le gyrus angulaire gauche ( $p<0.001$ ) et droit ( $p<0.005$ ), le gyrus supramarginal gauche ( $p<0.005$ ), le gyrus pariétal inférieur gauche ( $p<0.005$ ), le gyrus cingulaire antérieur gauche ( $p<0.005$ ), le gyrus frontal supérieur médian bilatéral ( $p<0.005$ ), le thalamus droit ( $p<0.005$ ), et le pallidum droit ( $p<0.005$ ). Notre région d'intérêt amygdalienne n'est pas ressortie de cette analyse, suggérant que son activité n'est pas sensible au traitement des expressions faciales de peur lorsque celles-ci sont filtrées, et ce indépendamment de l'âge.

##### *Résultats obtenus pour les patients « Alzheimer »*

Seuls les résultats du sujet 1 ont mis en évidence des activations significatives ( $p<0.005$ ) dans notre région d'intérêt (les tableaux des autres patients sont présentés en Annexe 5). En effet, les amygdales bilatérales accompagnées des hippocampes bilatéraux, des gyri parahippocampiques bilatéraux, et du

cervelet gauche sont suractivés pour le contraste [BFS peur > HFS peur]. L'interaction entre le type de filtrage et le type d'émotion analysée via le contraste [BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre] révèle les structures dont l'activation est influencée à la fois par la fréquence spatiale et l'expression faciale émotionnelle de l'image présentée : l'hippocampe gauche ( $p < 0.001$ ) et le gyrus parahippocampique gauche ( $p < 0.005$ ). Lorsqu'on élève le seuil de significativité à  $p < 0.008$ , l'hippocampe droit et l'amygdale droite deviennent également suractivés (Figure 27). Chez ce patient, l'amygdale est donc le siège d'une interaction : c'est-à-dire que son activation face aux images BFS est influencée par le type d'expression faciale présentée, avec une préférence pour les expressions de peur.



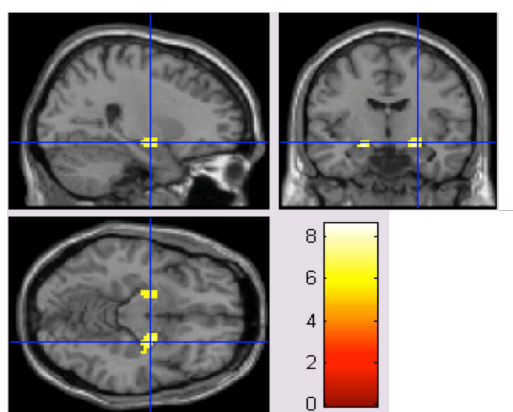
**Figure 27 : Activations cérébrales significatives ( $p < 0.008$ ) obtenues pour le contraste d'interaction [BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre] chez le patient n°1.**

HG = hémisphère gauche, HD = hémisphère droit.

Afin d'investiguer plus en profondeur ce résultat relativement à la population saine, nous présentons dans la prochaine partie les analyses effectuées en ROI sur la région amygdalienne.

#### Analyse par région d'intérêt ciblée sur l'amygdale

Comme précisé dans la partie méthodologique, cette analyse en ROI a été construite sur la base des coordonnées amygdaliennes obtenues lors du Localizer. L'analyse comparative entre les sujets jeunes et âgés du Localizer n'ayant montré aucune différence d'activation dans la région amygdalienne, nous avons combiné ensemble une coordonnée moyenne issue du cluster d'activation obtenu lors de l'analyse [Visages > Paysages + Images Brouillées] de ce groupe entier ( $n=27$ ) de sujets « sains » (Figure 28). Les coordonnées moyennes utilisées pour le groupe de sujets sont, pour l'amygdale droite :  $x=22, y=-7, z=-15$  ( $p < 0.001$ ); et pour l'amygdale gauche :  $x=-19, y=-7, z=-15$  ( $p < 0.05$ , seuil corrigé FWE). A l'inverse, les coordonnées individuelles des patients, et non en moyenne, ont été prises pour cette analyse en ROI. Pour rappel, les variables indépendantes intra-groupes utilisées dans l'analyse sont la latéralité hémisphérique de l'amygdale (droite, gauche), le type de filtrage (HFS, BFS, NF), et l'émotion faciale (peur, neutre). La variable dépendante mesurée est le pourcentage de changement de signal BOLD dans les deux amygdales.



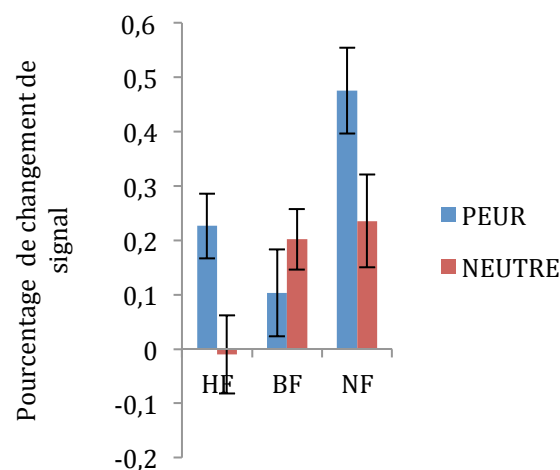
**Figure 28 : Activations amygdaliennes bilatérales ( $z=-7$ ) significatives (seuil corrigé FWE  $p < 0.05$ ) obtenues pour le contraste d'interaction [Visages > Paysages + Images Brouillées] chez les sujets jeunes et âgés.**

Les résultats de l'ANOVA sous Statistica nous montrent l'absence d'un effet de l'âge ( $F(1,25)=0,17$ ,  $p=0,68$ ) ainsi que l'absence d'un effet de la latéralité ( $F(1,25)=0,78$ ,  $p=0,38$ ). En revanche, il existe un effet principal de l'émotion ( $F(1,25)=12,65$ ,  $p=0,001$ ), un effet principal de la fréquence ( $F(2,50)=10,89$ ,  $p<0,001$ ), ainsi qu'une interaction entre fréquence et émotion ( $F(2,50)=7,03$ ,  $p=0,02$ ).

L'effet principal de l'émotion va dans le sens d'une activation plus grande de l'amygdale face aux visages de peur, par rapport aux visages neutres, et ce quelle que soit la fréquence spatiale des images, la latéralité de l'amygdale et l'âge.

Lorsqu'on effectue des comparaisons planifiées pour étudier l'effet principal de la fréquence de plus près, on observe qu'il n'y a pas de différences significatives d'activations amygdaliennes entre les images BFS et HFS [ $F(1,25)=0,67$ ,  $p=0,41$ ]. Toutefois, la différence entre les images BFS et NF est significative [ $F(1,25)=12,61$ ,  $p=0,001$ ] ainsi qu'entre les images HFS et NF [ $F(1,25)=18,72$ ,  $p<0,001$ ].

L'étude de l'interaction (Figure 29) entre fréquence et émotion révèle que pour les images BFS, il n'y a pas de différence significative d'activation amygdalienne dans le traitement des expressions faciales neutres et de peur [ $F(1,25)=2,14$ ,  $p=0,15$ ]. En revanche, pour les images HFS, il existe une différence significative dans le traitement des images de peur par rapport aux neutres [ $F(1,25)=9,27$ ,  $p=0,005$ ], allant dans le sens d'une activation plus conséquente de l'amygdale face aux visages apeurés. La même conclusion est valable pour les images NF, entraînant un changement de signal plus conséquent face à la peur par rapport aux visages neutres [ $F(1,25)=15,05$ ,  $p<0,001$ ].



**Figure 29 : Pourcentage moyen de changement de signal BOLD chez les sujets sains dans la tâche implicite dans l'amygdale selon le type de filtrage et l'expression faciale émotionnelle présentée, indépendamment de l'âge et de la latéralité de l'amygdale.**

En résumé et en accord avec les résultats de l'ANOVA réalisée sous SPM aucune variable n'est modulée par l'âge, suggérant que la population âgée constitue un réel groupe de référence dans le but d'analyser les différences d'activations amygdaliennes obtenues avec la population MA sur la tâche implicite. Pour la suite des analyses, nous avons donc comparé les résultats obtenus chez les patients MA avec l'ensemble du groupe de sujets sains. N'ayant également pas démontré de modulation de la latéralité, nous avons regroupé les amygdales gauche et droite dans les prochaines analyses comparatives avec la MA.

Pour le patient 1, seule la condition HFS-Peur révèle des différences significatives d'activations amygdaliennes ( $t=-2,693$ ,  $p=0,012$ ). Ces différences vont dans le sens d'une diminution d'activation de l'amygdale chez le patient, par rapport aux personnes saines. Pour le patient 2, l'analyse par ROI ciblée sur l'amygdale révèle des différences significatives d'activation entre le patient et les personnes saines pour le traitement des images BFS-Neutres ( $t=-3,826$ ,  $p=0,001$ ) ainsi que NF-Peur ( $t=-2,395$ ,  $p=0,02$ ), allant dans le sens d'une activation moins conséquente chez le patient. Pour le patient 3, l'analyse par ROI ciblée sur l'amygdale révèle des activations significativement plus faibles chez le patient par rapport aux personnes

saines uniquement lors du traitement des images HFS de peur ( $t=-2.059$ ,  $p=0.05$ ). De manière générale, cette tâche implicite semble s'accompagner d'un profil d'hypo-activation amygdalienne chez ces patients.

Les analyses de corrélation n'ont mis en évidence aucune relation significative entre les variables neuropsychologiques et le pourcentage de changement de signal dans l'amygdale obtenu dans la tâche implicite pour les sujets sains.

#### 4. 4. 4. TACHE EXPLICITE

##### Analyse de variance (ANOVA) Jeunes vs. Agés

Pour comparer les performances des jeunes adultes et des personnes âgées saines lors de la tâche explicite, une ANOVA a été réalisée sur le cerveau entier (même procédure que la tâche implicite). Pour rappel, les variables indépendantes utilisées sont les suivantes : l'âge (deux conditions : jeunes, âgés) et le type de filtrage (trois conditions : HFS (peur-neutre), BFS (peur-neutre), NF (peur-neutre)).

Un effet principal de l'âge (indépendamment du type de filtrage) lors du traitement des expressions faciales de peur par rapport aux neutres a été mis en évidence. Similairement à la tâche implicite, celui-ci révèle des activations différentielles entre les PJ et PA au niveau du gyrus parahippocampique droit ( $32.7$  ;  $-31$  ;  $-18.5$ ,  $T=14.58$ ,  $k=3$ ,  $p<0.005$ ), du fusiforme droit ( $32.7$  ;  $-33.7$  ;  $-18.5$ ,  $T=20.03$ ,  $k=10$ ,  $p<0.005$ ) ainsi que le gyrus frontal moyen gauche ( $-48.3$  ;  $14.9$  ;  $41$ ,  $T=17.12$ ,  $k=16$ ,  $p<0.005$ ). Des activations différentielles du lobe occipital et temporal moyen gauche ( $p<0.005$ ) sont également à noter entre SJ et PA. Ces résultats sont indiqués dans l'Annexe 5 de ce manuscrit. Lorsque l'on étudie le pourcentage de changement de signal BOLD dans ces structures, on observe que cela va dans le sens d'une augmentation d'activité pour les personnes âgées et d'une diminution pour les jeunes adultes.

Un effet principal du type de filtrage a également été mis en évidence (Annexe 5). Parmi ces régions, les régions fronto-temporales ( $p<0.005$ ) font partie des structures influencées par la fréquence spatiale des images présentées lors du traitement explicite des expressions faciales de peur, et ce quelque soit le groupe d'appartenance (jeunes ou âgés).

Une interaction entre l'âge et le type de filtrage a également été recherchée (détaillée dans l'annexe 5), afin de révéler les structures dont l'activation est influencée à la fois par l'âge et la fréquence spatiale de l'expression faciale émotionnelle de peur présentée. Les structures concernées par l'interaction comprennent notamment le gyrus parahippocampique, l'hippocampe, le gyrus frontal supérieur, le frontal moyen, et l'insula ( $p<0.005$ ). Comme précédemment, l'activation de l'amygdale ne semble pas être sensible aux modulations âge\*fréquence spatiale des images de peur.

##### Résultats obtenus pour les patients « Alzheimer »

Seuls les résultats du sujet 2 ont mis en évidence des activations significatives dans notre région d'intérêt (les tableaux des autres patients sont présentés en Annexe 5). En effet, l'amygdale gauche est suractivée ( $p<0.006$ ) pour le contraste [HFS peur > BFS peur]. L'interaction entre le type de filtrage et le type d'émotion analysée via le contraste [HFS peur – HFS neutre > BFS peur – BFS neutre] révèle que l'amygdale est suractivée lorsqu'on élève le seuil de significativité à  $p<0.02$ . Chez ce patient, l'amygdale est donc le siège d'une interaction : c'est-à-dire que son activation face aux images HFS est influencée par le type d'expression faciale présentée, avec une préférence pour les expressions de peur, contrairement à nos hypothèses relatives aux BFS.

Afin d'investiguer plus en profondeur ce résultat relativement à la population saine, nous présentons dans la prochaine partie les analyses effectuées en ROI sur la région amygdalienne.

##### Analyse par région d'intérêt ciblée sur l'amygdale

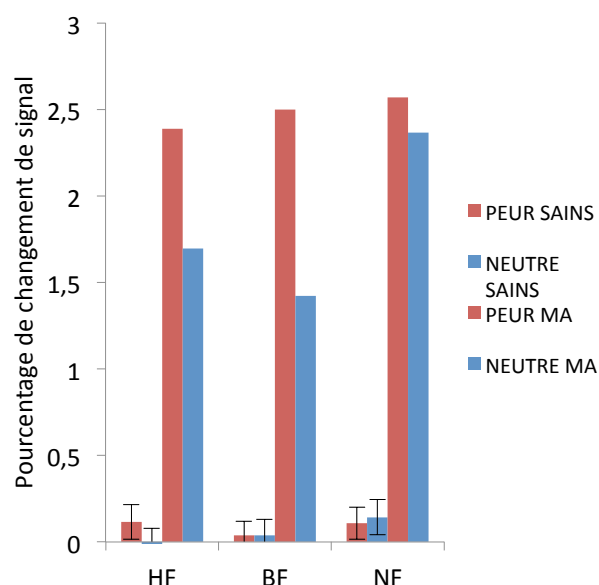
Comme précédemment, l'analyse en ROI pour les SJ et PA a été construite sur la base des coordonnées amygdaliennes moyennes des sujets sains obtenues lors du Localizer. A l'inverse, les coordonnées individuelles, et non en moyenne, des patients ont été prises pour cette analyse.

Les variables indépendantes intra-groupes utilisées dans l'analyse sont toujours la latéralité hémisphérique de l'amygdale (droite, gauche), le type de filtrage (HFS, BFS, NF), et l'émotion faciale (peur, neutre). La variable dépendante mesurée est le pourcentage de changement de signal BOLD dans les deux amygdales.

Les résultats de l'ANOVA sous Statistica nous montrent l'absence d'un effet de l'âge ( $F(1,25)=0,01$ ,  $p=0,90$ ), une absence d'effet de la latéralité ( $F(1,25)=0,16$ ,  $p=0,68$ ), ainsi qu'une absence d'effet de la fréquence ( $F(1,25)=1,09$ ,  $p=0,34$ ). Cependant, un effet significatif de l'émotion est mis en évidence : les émotions de peur entraînent une activité plus importante dans l'amygdale ( $F(1,25)=4,32$ ,  $p=0,04$ ). Une interaction entre la latéralité de l'amygdale et l'émotion ( $F(1,25)=9,03$ ,  $p=0,005$ ) est également observée, due au fait que les images de peur activent plus l'amygdale gauche que droite ( $F(1,25)=8,40$ ,  $p=0,007$ ).

En résumé et en accord avec les résultats de l'ANOVA réalisée sous SPM aucune variable n'est modulée par l'âge, suggérant que la population âgée constitue un réel groupe de référence dans le but d'analyser les différences d'activations amygdaliennes obtenues avec la population MA sur la tâche explicite. Pour la suite des analyses, nous avons donc comparé les résultats obtenus chez les patients MA avec l'ensemble du groupe de sujets sains. Ayant montré une modulation de la latéralité en fonction de l'émotion, nous avons distingué les amygdales gauche et droite dans les prochaines analyses comparatives avec la MA.

Pour le patient 1, une activité significativement plus importante de l'amygdale droite est rapportée, et ce quelque soit la condition expérimentale (Figure 30). Pour ce patient, une activité également plus importante est notée dans l'amygdale gauche dans les conditions HFS-Peur ( $t=5,17$ ,  $p<0,001$ ), HFS-Neutre ( $t=4,56$ ,  $p<0,001$ ), NF-Neutre ( $t=2,051$ ,  $p=0,05$ ).



**Figure 30 : Pourcentage moyen de changement de signal BOLD dans l'amygdale droite selon la fréquence et l'expression faciale émotionnelle présentée, chez les sujets sains comparés au patient 1 dans la tâche explicite.**

HFS-Peur :  $t=4,2$ ,  $p<0,001$  ; HFS-Neutre :  $t=3,35$ ,  $p=0,002$  ; BFS-Peur :  $t=5,89$ ,  $p<0,001$  ; BFS- Neutre :  $t=2,78$ ,  $p=0,01$  ; NF-Peur :  $t=4,9$ ,  $p<0,001$  ; NF-Neutre :  $t=4,192$ ,  $p<0,001$ .

Pour le patient 2, seule la condition BFS-Peur s'accompagne d'une dysfonction de la structure amygdalienne ( $t=-2,738$ ,  $p=0,01$ ). En effet, il est observé une dé-activation de cette structure uniquement pour les images de peur filtrées en BFS. Pour le patient 3, la condition BFS-Peur, s'accompagne également d'une dysfonction de l'amygdale à gauche ( $t=2,11$ ,  $p<0,04$ ) et à droite ( $t=2,69$ ,  $p<0,012$ ), dans le sens d'une hyper-activation. Inversement, le traitement des images HFS-Peur ( $t=-4,62$ ,  $p<0,001$ ) et NF-Peur ( $t=-4,14$ ,  $p<0,001$ ) s'accompagne d'une diminution significative de l'activité amygdalienne à gauche. En résumé, cette tâche explicite, contrairement à la tâche implicite semble s'accompagner principalement d'un profil d'hyper-activation chez les patients MA, avec une certaine sensibilité pour la condition BFS-Peur.



Pour la tâche explicite, des corrélations significatives issues des contrastes (HFS-Peur – HFS-Neutre) dans les amygdales bilatérales ont été retrouvées pour la GDS [Amygdale gauche :  $r=0.47$ ,  $p<0.05$  ; Amygdale droite :  $r=0.46$ ,  $p<0.05$ ] chez les sujets sains. Ainsi plus le score de dépression GDS était élevé, plus l'activation de cette structure était forte pour les sujets jeunes et âgés. De plus, dans cette même population, plus les scores d'anxiété-trait étaient élevés, plus les amygdales gauche et droite ( $r=0.42$ ,  $p<0.05$  et  $r=0.62$ ,  $p<0.05$ , respectivement) étaient fortement activées pour le même contraste (HFS-Peur – HFS-Neutre).

#### 4. 5. DISCUSSION

Au cours de cette étude, nous avons cherché à mettre à jour des déficits d'activité amygdalienne dans la MA, préalablement évalués au niveau du vieillissement sain, en manipulant les expressions faciales ainsi que la fréquence spatiale des images pour deux types de tâches, toutes deux supposées induire une activité amygdalienne. En particulier, nous avons fait l'hypothèse de l'apparition de différences intergroupes spécifiques lors du traitement implicite et explicite des expressions faciales émotionnelles de peur filtrées en basses-fréquences spatiales, rapportées comme étant sensible à l'activité de cette structure. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous discuterons dans cette partie essentiellement des résultats obtenus lors de l'analyse en région d'intérêt, ciblée sur l'amygdale. Nous commencerons par discuter des résultats obtenus lors de la tâche Localizer, nous poursuivrons sur les tâches implicite et explicite chez les sujets sains, pour finir sur les patients.

En premier lieu, nous avons utilisé un paradigme dit de « Localizer » afin d'effectuer une localisation fonctionnelle de l'amygdale pour chaque participant. L'absence de différences d'activation entre les deux groupes de sujets sains au niveau de l'amygdale nous a permis d'inférer que l'activité de cette région observée lors des tâches expérimentales résulte bien de modifications des traitements émotionnels en fonction des fréquences spatiales, et non d'un déclin des processus de traitement des visages avec l'âge. De plus, ces résultats valident notre protocole de localisation fonctionnelle de l'amygdale pour chaque individu, y compris « Alzheimer ».

Notre étude n'a pas montré de différences d'activations amygdaliennes entre SJ et PA lors des tâches explicite et implicite. De manière congruente, une précédente étude a montré, à l'aide d'un paradigme implicite optimisant l'activité amygdalienne (paradigme « Novel-Familiar »), que le traitement des visages de peur nouvellement perçu s'accompagnait d'une activité amygdalienne équivalente entre SJ et PA (Wright et al., 2006). Nos tâches seraient donc également en mesure de mettre en évidence la préservation fonctionnelle de cette structure dans le vieillissement. L'absence de différences d'activation amygdalienne entre les SJ et les PA lors du paradigme explicite en lien avec des déficits de catégorisation émotionnelle chez les PA suggèrent que cette structure cérébrale ne serait pas à l'origine de ce trouble. Notre étude a en revanche mis en évidence des dysfonctions cérébrales chez les PA dans le gyrus fusiforme droit, le gyrus parahippocampique droit et le cortex frontal, comparée au fonctionnement de ces structures dans le groupe de participants jeunes. Ce résultat est également en accord avec des études antérieures soulignant que l'activité des régions frontales seraient dysfonctionnelles chez les PA durant des tâches de décodage émotionnel (Gunning-Dixon et al., 2003 ; Keightley 2007). Les résultats de ces auteurs, similairement aux nôtres, vont dans le sens d'une hyperactivité chez les PA comparativement aux SJ. Les dysfonctions cérébrales de ces structures seraient donc susceptibles d'être en lien avec les troubles de catégorisation émotionnelle observés dans cette population. De manière synthétique, l'ensemble de ces données souligne une absence de relations strictement linéaires au cours du vieillissement sain entre les troubles de reconnaissance émotionnelle et les atteintes anatomo-fonctionnelles des structures impliquées dans le traitement des émotions. En particulier, bien que la reconnaissance de la peur soit altérée chez les PA, aucune dysfonction de la région amygdalienne dans le traitement des visages de peur n'a été notée. Notre objectif d'élaborer des tâches pour lesquelles nous pouvions écarter des effets liés au vieillissement sain au niveau de cette structure cérébrale semble donc atteint.



Un second objectif était de construire un paradigme pour lequel il existe une sensibilité fonctionnelle forte de l'amygdale, afin de pouvoir le tester ensuite sur la pathologie. Cet objectif a été partiellement validé. En effet, nous avons mis en évidence, pour les deux tâches et indépendamment de l'âge des sujets sains, une activité amygdalienne plus forte lors du traitement des images de peur relativement aux images neutres. Cette plus forte sensibilité amygdalienne face au traitement des visages de peur constitue un élément caractéristique du fonctionnement de cette structure (Kim et Whalen, 2009), validant encore une fois nos protocoles d'études. Ensuite, certains auteurs ont défendu l'idée selon laquelle l'amygdale répondrait plus fortement aux images de peur (relativement aux images neutres) lorsque celles-ci sont filtrées en BFS spatiales (Vuilleumier et al., 2003). Notre étude ne montre pas d'éléments allant dans ce sens. En effet, nous rapportons une activité amygdalienne équivalente entre les images de peur et neutre filtrées en BFS, malgré un paradigme identique (*i.e.*, tâche de discrimination de genre, mêmes images, même filtrage et degré d'angle visuel) à celui de Vuilleumier et collaborateurs (2003). De plus, ces auteurs défendent l'idée selon laquelle il existe une spécificité de l'activité amygdalienne dans le traitement des BFS et non des HFS. Nous ne rapportons pas non plus d'éléments dans ce sens, puisqu'une activité amygdalienne équivalente est rapportée pour les images HFS et BFS dans les deux tâches. L'effet de la fréquence sur le traitement des images de peur vs neutre se retrouve pour les images filtrées en HFS ainsi que non filtrées lors la tâche implicite. Lorsque la tâche consistait à orienter l'attention sur le matériel émotionnel (tâche explicite), nous n'avons observé aucune modulation de l'activité amygdalienne en fonction du filtrage et du type d'émotion.

De notre connaissance, quatre études en neuroimagerie fonctionnelle ont investigué, chez les sujets sains, l'effet des fréquences sur le traitement des visages émotionnels au niveau de la région amygdalienne (Maratos et al., 2009; Morawetz et al., 2011; Vuilleumier et al., 2003; Winston et al., 2003b).

La première, l'étude de Vuilleumier et collaborateurs (2003), montre en effet une activation plus importante de l'amygdale lors du traitement des images de peur filtrées en BFS (comparativement aux images neutres également filtrées en BFS). L'étude de Winston et collaborateurs (2003), de la même équipe, allait dans le même sens, en montrant une sur-activation de cette structure pour les images BFS-Peur relativement à BFS-Neutre, toutefois, cet effet était faible et non situé parfaitement au même locus que l'étude précédente. Les deux dernières études n'ont soit pas testé l'effet puisque le design expérimental ne comprenait pas d'images neutres (Morawetz et al., 2011), soit l'ont montré sur d'autres images émotionnelles que celle de peur (Maratos et al., 2009). Cet effet [BFS-Peur>BFS-Neutre] dans l'amygdale est donc rapporté uniquement dans 50% des études totales.

Ensuite, concernant la spécificité de l'activité amygdalienne dans le traitement des BFS et non des HFS, les études de Vuilleumier et coll. (2003) ainsi que Winston et coll. (2003) montrent en effet que l'activité amygdalienne est plus forte pour les images BFS qu'HFS. Toutefois, ce résultat n'est pas systématiquement rapporté. L'étude de Maratos et collaborateurs (2009) n'ayant pas de condition expérimentale comprenant des images HFS, les auteurs n'ont tout simplement pas pu prétendre à l'existence d'une activité de l'amygdale spécifique aux BFS et non HFS. L'étude de Morawetz et son équipe (2011) ont observé des réponses similaires de l'amygdale pour les stimuli filtrés en HFS et BFS, en parfait accord avec nos résultats. Encore une fois, uniquement 50% des études montrent un effet spécifique aux BFS.

Par ailleurs, certaines études ont observé un effet pour les BFS dans le contraste [BFS-Peur>BFS-Neutre] sans l'observer pour les NF [NF-Peur>NF-Neutre] (Maratos et al., 2009), voire sans le tester (Morawetz et al., 2011; Winston et al., 2003b). Si certains de ces auteurs ont suggéré que c'était une preuve supplémentaire quant à la spécificité du fonctionnement amygdalien au regard des BFS spatiales, cette interprétation reste difficilement acceptable (De Cesare et Codispoti, 2013). Il est en effet surprenant d'observer une absence de modulation émotionnelle de la peur pour des images non filtrées, c'est-à-dire dans une condition naturelle ou contrôle, sachant que cela est répétitivement associée au fonctionnement de l'amygdale (Kim et Whalen, 2009).

En conclusion de cela, la non-reproductibilité parfaite des résultats de l'étude de Vuilleumier et collaborateurs (2003) ne semble pas être un fait particulièrement singulier. L'effet que nous rapportons au niveau des HFS pourrait donc être une preuve supplémentaire quant à la non-sensibilité exclusive de l'amygdale aux BFS. L'idée selon laquelle il existerait un parcours cérébral distinct, par la mise en jeu de

voies de traitements séparées faisant intervenir l'amygdale pour le traitement spécifique des BFS via les voies magnocellulaires, pourrait s'avérer ainsi incomplet (De Cesare et Codispoti, 2013; Pessoa et Adolphs, 2010).

Une preuve supplémentaire que nous apportons quant à la sensibilité amygdalienne face au traitement des HFS, est l'existence d'une corrélation entre le pourcentage de changement de signal amygdalien issu du traitement des visages HFS-Peur (comparativement aux visages HFS-Neutres), et les variables neuropsychologiques de type échelles de dépression et d'anxiété chez les sujets sains. En effet, l'existence d'une corrélation entre l'activité amygdalienne et l'élévation du niveau d'anxiété et de dépression a été plusieurs fois mis en évidence (Bishop, 2008; Bishop et al., 2004; Etkin et al., 2004; Fales et al., 2008; Peluso et al., 2009). Nous soulignons donc au travers de notre étude, que cette relation est sensible uniquement aux HFS. Nos résultats ont également montré que la relation entre l'activité amygdalienne et ces scores neuropsychologiques était uniquement présente dans la tâche explicite. La relation entre les échelles de dépression et l'activité amygdalienne a été également observée lors de tâches de reconnaissance émotionnelle explicite (Peluso et al., 2009). En revanche, des expériences ont suggéré que la relation entre les scores d'anxiété et la fonction de l'amygdale était présente lorsqu'un traitement inconscient était réalisé (Etkin et al., 2004) ou lorsque le contenu émotionnel était non pertinent pour la réalisation de la tâche (Bishop et al., 2004), contrastant ainsi avec notre résultat. Ce débat renvoie à la fonctionnalité propre de l'amygdale, indépendante (Whalen et al., 2004) ou non (Pessoa et al., 2006) du niveau de conscience attribué aux stimuli émotionnels perçus. Néanmoins, l'existence de résultats contraire à ceux de Bishop et collaborateurs (2004) auprès d'une population féminine (Dickie et Armony, 2008), laisse suggérer que d'autres variables pourraient influencer l'apparition ou non d'une telle corrélation au-delà d'un simple effet de la tâche.

Des différences importantes sont à souligner entre les protocoles explicite et implicite chez nos patients. Comment interpréter en particulier l'hyper-activation amygdalienne dans la tâche explicite, proche de nos précédents protocoles, alors qu'à l'inverse une hypo-activation est observée lors de la tâche implicite chez les mêmes patients.

Outre, les prudences nécessaires dans toute tentative de généralisation de nos résultats portant pour l'instant sur 3 patients, une explication peut être recherchée dans le design expérimental. En effet, afin de réduire le risque que les participants ne se focalisent sur la valence affective des visages, nous avons choisi de présenter systématiquement la condition explicite en seconde position. Un signal beaucoup plus faible a ainsi été recueilli dans l'amygdale chez les sujets sains pour la tâche explicite (autour de 0.05%), comparativement à la tâche implicite (autour de 0.2%), optimisant ainsi les chances de trouver respectivement des hyper- ou hypo-activations en comparant avec un patient. Nous expliquons cette baisse de signal entre nos tâches implicite et explicite par l'existence probable d'effets d'habituation, fréquent dans l'amygdale (Breiter et al., 1996; Wright et al., 2001). Nous tenons toutefois à préciser que le pourcentage moyen de changement de signal issu de la tâche explicite était similaire à celui de l'étude de Vuilleumier et son équipe (2003).

Il reste que, lors des tâches explicite ou implicite, l'amygdale est dysfonctionnelle dans la MA pour des conditions expérimentales relativement variées, voire pour toutes chez un patient. Nous faisons l'hypothèse selon laquelle les patients lors de la tâche implicite ne font pas de traitements émotionnels, s'exprimant par des activations très faibles ou des dé-activations dans l'amygdale. Les bonnes performances d'identification du genre de ces trois patients témoignent qu'ils se sont probablement concentrés très fortement sur cette tâche. Nous nous interrogeons ainsi sur le « pouvoir émotionnel implicite » que possède la tâche de discrimination du genre chez les patients, où les visages étaient très rapidement flashés selon leur ressenti. Le temps de présentation court, en accord avec la tâche imposée, aurait donc laissé place à un traitement du genre et non de l'émotion. Ainsi, il est possible que chez les patients, les ressources disponibles pour traiter l'aspect émotionnel du stimulus ont été affaiblies à cause de la tâche non orientée directement sur le stimulus émotionnel. En revanche, lors de la tâche explicite, l'attention est portée directement sur le stimulus émotionnel, et dans ce cas là une hyper-activation, signe également d'une dysfonction, est observée. Ce résultat est congruent avec la seule étude en neuroimagerie fonctionnelle testant des effets émotionnels dans la MA en lien avec une dysfonction amygdalienne

(Wright et al., 2007). Toutefois cette étude conclue à une compensation fonctionnelle sans avoir d'indice émotionnel au niveau comportemental appuyant cette proposition. De plus, le paradigme utilisé est en effet sensible à l'activité amygdalienne, toutefois pas systématiquement à l'émotion (Blackford et al., 2010).

Il est bien entendu impossible de conclure avec un nombre de participants aussi faible nécessitant donc une évaluation auprès d'un nombre plus important de patients, mais ces résultats suggèrent l'existence d'une dysfonction de la structure amygdalienne dans la MA laissant entrevoir la possibilité que la tâche expérimentale explicite soit pertinente pour la mettre en évidence.

Les résultats de cette étude, associés à nos précédentes observations issues de l'étude 4 indiquent que le traitement de l'émotion pourrait être associé à la mise en place de phénomène de compensation. En effet, dans l'étude 4, lorsque nous avons orienté l'attention directement sur l'indice émotionnel saillant, nous avons compensé en partie le déficit émotionnel. Ici, en orientant directement l'attention sur l'émotion, nous mettons en évidence une sur-activation amygdalienne, preuve d'une compensation fonctionnelle puisque les performances émotionnelles au niveau comportemental de ces trois patients étaient équivalentes à celles des PA. De la même façon que l'étude 4, nous montrons qu'il existe toujours un dysfonctionnement émotionnel, démontré ici par la sur-activation de la structure amygdalienne.

L'objectif de ce travail doctoral a été d'évaluer l'hypothèse selon laquelle les premières phases de développement de la MA incluent des modifications structurales et fonctionnelles de l'amygdale. Ces dernières années, plusieurs auteurs ont défendu l'idée selon laquelle une plus grande attention devrait être portée à la structure amygdalienne puisqu'elle pourrait constituer un marqueur anatomique précoce de l'entrée dans la MA (Horinek et al., 2007; Knafo, 2012). Cependant, selon notre connaissance, aucun travail n'a cherché à caractériser cette atteinte amygdalienne à l'aide d'une approche mixte combinant en plus de l'étude anatomique, des indices comportementaux et fonctionnels relatifs au traitement de l'émotion lors des phases précoces de la maladie. Ce travail a cherché à combler cette absence en développant une série d'études selon deux axes d'approche : 1) apporter des arguments anatomiques robustes quant à l'existence d'une atteinte anatomique de l'amygdale au stade précoce de la maladie, 2) apporter des arguments solides quant à l'existence de troubles émotionnels en lien avec une dysfonction de cette structure dans les phases précoces et pré-déméntielles de la MA.

Dans un souci de synthétiser nos résultats, la première partie de la discussion résume les principaux résultats obtenus pour chacun de ces axes en insistant sur la logique qui a régi la mise en place de l'ensemble des études. La seconde partie présente et évalue l'implication des résultats de cette thèse, du point de vue clinique puis théorique. Enfin, après avoir soulevé les limites de nos études, nous discuterons les perspectives de recherche ouvertes par ce travail.

**Tableau 7 : Résumés de nos études**  
*Note : HIP : Hippocampe, AMY : Amygdale*

Etude	Point de départ	Question posée	Méthode	Résultats principaux	Conclusions/Interprétations	
1	Le volume AMY est-il un marqueur anatomique pertinent de la MA?	Existe-t-il une atrophie amygdalienne systématique dans les phases débutantes et reflète-t-elle la clinique "classique" (=troubles mnésiques) de la maladie?	Patients : sévérité légère. Segmentation robuste (MAPER) du volume d'AMY et HIP. Corrélation et régressions linéaires multiples avec les volumes et les variables démographiques en co-variable pour chaque score cognitif.	Atrophie hippocampique et amygdalienne similaire (~20%), le volume de AMY prédit les scores de mémoire, indépendamment du volume de HIP.	Apport d'une valeur diagnostique. Arguments en faveur d'une atteinte cérébrale non limitée à une structure isolée, suggérant l'atteinte d'un réseau fonctionnel complexe.	Etude anatomique Chapitre 2
2	Compte tenu du rôle de l'AMY dans les émotions, est-il possible de prédire un "profil émotionnel" des patients atteints de la MA ?	En lien avec les troubles "classiques" de la MA, existe-t-il des déficits en termes mnésiques pour consolider et rappeler les événements à tonalité émotionnelle ?	Revue systématique de la littérature dans le but de comparer les effets des émotions sur la mémoire déclarative et non déclarative tout en tenant en compte au préalable des déficits mnésiques "purs" des patients MA	En lien avec l'état cognitif de base du patient, le rappel de faits émotionnels serait préservé dans certains designs expérimentaux, favorisant parfois des interactions LTM-AMY ou PFC-AMY. La mémoire émotionnelle dans le système non-déclaratif (conditionnement), prenant intrinsèquement place dans AMY s'accompagnerait à l'inverse de déficit	Résultats hétérogènes et sensiblement modulés par certains facteurs. Existence probable de variables confondues (atteintes doubles de HIP et AMY), permettent difficilement de conclure quant à l'existence d'un trouble spécifiquement AMY-dépendant. Piste peu prometteuse pour s'intéresser aux répercussions de l'atteinte AMY dans la MA.	Etudes rhéoriques Chapitre 3
3		Existe-t-il un déficit dans le décodage de la signification d'un message émotionnel? (tâche pour laquelle la sollicitation HIP est moindre)	Méta-analyse dans le but de comparer les performances de reconnaissance des émotions entre patients et contrôles. But: Tester les modérateurs: "Tâche", "Stimulus", "Emotion", "Influence cognitive".	La MA s'accompagne d'un déficit significatif dans le décodage des émotions. A l'intérieur de chaque modérateur: "Tâche", "Stimulus", "Emotion", le déficit est équivalent. Ensuite, les capacités à décoder les émotions dans la MA, sont partiellement réductibles lorsque l'on ajuste les capacités cognitives et perceptuelles des patients à celles des sujets sains. Des analyses complémentaires ont également montré un déficit présent chez des patients TCL.	Le déficit de reconnaissance des émotions est présent dès les premières phases de la maladie, et semble s'installer progressivement, soulignant d'un point de vue clinique, la réelle pertinence d'investiguer les troubles de la composante émotionnelle. De plus, nous soulignons que dans cette maladie, il est possible qu'un déficit émotionnel soit en partie compensé.	
4	Comment au niveau fonctionnel, se traduit l'atteinte anatomique amygdalienne dans la MA?	S'agit-il d'un déficit de l'extraction de la saillance émotionnelle (=en lien avec des mécanismes attentionnels modulés par l'activité amygdalienne)? Le déficit est-il significativement réduit en modulant les stratégies perceptivo-attentionnelles effectuées sur les indices émotionnels ?	Patients : sévérité légère. Tâche inspirée d'Adolphs et al. (2005). Tâche de décodage émotionnel. Comparaison intergroupes de performances entre deux tâches : une tâche où l'attention est orientée sur indice émotionnel (condition "regard"), et une tâche où le stimulus est perçu de manière globale sans orientation attentionnelle (condition "global").	La stratégie visant à pallier les déficits fonctionnels de l'amygdale (condition "regard") a été effectrice uniquement chez les patients MA et pour l'émotion de peur, comme la patiente SM. Malgré tout, les patients maintiennent un déficit.	Les atteintes sont totalement compensables chez les TCL mais pas chez les MA, suggérant que les atteintes au niveau de l'amygdale pourraient expliquer seulement en partie certains déficits de l'émotion, et ce, uniquement à un certain degré de sévérité de la maladie. La stratégie visant à compenser les déficits semblerait plus efficace chez les patients TCL que MA, soulignant encore une fois l'implication clinique d'une telle investigation.	Etudes comportementales Chapitre 4
5			Patients: TCL. Même tâche que l'étude 4.	La stratégie visant à pallier les déficits fonctionnels de l'amygdale (condition "regard") a été effectrice uniquement pour les patients TCL et pour l'émotion de peur. Grâce à cette orientation attentionnelle, les patients TCL ont éliminé tout déficit lié au décodage des émotions, comme cela a été rapporté pour la patiente SM.		
6		Quel profil d'activation obtient-t-on dans cette structure lors d'une tâche émotionnelle?	3 Patients : sévérité légère. Paradigme inspiré de Vuilleumier et al. (2003). Deux tâches : une non-orientée sur l'émotion (tâche explicite), une seconde orientée sur l'émotion (tâche implicite)	Deux profils différents en fonction des deux tâches: la tâche explicite : hyper-activation, la tâche implicite : hypo-activation de l'amygdale	En orientant directement l'attention sur l'émotion: il y a une compensation fonctionnelle, les performances émotionnelles étaient équivalentes à celles des PA. Il existe toujours un dysfonctionnement émotionnel, témoigné ici par la sur-activation de la structure amygdalienne.	

## 1. PRINCIPAUX RÉSULTATS

### 1. 1. ATROPHIE PRÉCOCE DE L'AMYGDALE DANS LA MA

Dans l'**étude 1**, nous avons mis en évidence une atrophie de l'amygdale dans les phases précoces de la MA. Si l'atteinte anatomique amygdalienne dans la MA a déjà été rapportée auparavant, l'existence d'une hétérogénéité concernant le degré de cette atrophie, variant fortement dans les phases précoces de la MA, n'a jamais été réellement soulevée par la communauté scientifique. Notre préoccupation a donc été de caractériser l'atteinte amygdalienne à l'aide d'une méthode tenant précautionneusement compte de la variabilité interindividuelle qui reste inhérente à la population MA (Whitehouse et George, 2008). Par l'intermédiaire de la méthode MAPER, nous avons mis en évidence que l'atrophie amygdalienne a lieu précocement dans le processus neurodégénératif de la MA, et que la réduction est similaire à celle rapportée dans l'hippocampe. Ces résultats confortent ceux des études volumétriques par la démonstration que l'atrophie de la structure amygdalienne combinée à celle de l'hippocampe constitue un outil fiable permettant de différencier les SA des patients MA au stade de sévérité léger (Hampel et al., 2002; Lehericy et al., 1994; Pantel et al., 1997). Nous pensons que ces résultats soutiennent que l'atteinte amygdalienne est tout aussi capitale dans la MA que celle de l'hippocampe, en appuyant une nouvelle fois sur le fait que combiner plusieurs indices augmente l'émission d'un diagnostic de fiabilité.

Si l'atrophie amygdalienne intervient conjointement avec celle de l'hippocampe, une question cruciale a été de définir si les atteintes de l'amygdale pouvaient prédire les manifestations cognitives apparaissant dans la MA. La corrélation entre le volume amygdalien et les scores de mémoire, après contrôle de l'atrophie hippocampique, a renforcé notre prédiction quant à la valeur diagnostique de la mesure de cette structure. Ceci nous semble un résultat majeur considérant l'existence dans la MA de phénomènes neuro-plastiques tel que la neurogenèse dans l'hippocampe (Jin et al., 2004), laissant suggérer que la perte neuronale pourrait être en partie compensée par la formation de nouveaux neurones dans les premières phases de la maladie. La mise en évidence, dès les stades précoces (TCL) d'hyper-activations de la structure hippocampique (Dickerson et al., 2004) ainsi que la mise en place de phénomènes compensatoires sur le plan mnésique (Desgranges et al., 2004; Fouquet et al., 2007) fournissent des preuves fonctionnelles de l'efficacité de ces mécanismes neuro-plastiques dans la MA. En revanche, la preuve même d'un maintien de la neurogenèse dans l'amygdale chez les patients MA en phase précoce n'a encore jamais été montrée. Une étude récente semble plutôt indiquer une altération de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le réseau cérébral par défaut (Yao et al., 2013). Cette étude laisse suggérer que les connections fonctionnelles entre les structures du réseau par défaut et les régions du LTM, et en particulier l'amygdale, pourraient

être à l'origine de troubles cognitifs rencontrés dans la MA. Par la démonstration d'une perte volumique de l'amygdale d'environ 20% dans les phases débutantes, nous validons la pertinence d'investiguer plus particulièrement cette structure dans la MA. La relation entre l'atrophie amygdalienne et les troubles cognitifs est une preuve supplémentaire de la sensibilité de la méthode MAPER ainsi que la justification d'investiguer des répercussions plus spécifiques au fonctionnement de cette structure.

## 1. 2. ARGUMENTAIRES DE LA PRÉSENCE DE TROUBLES PRÉCOCES DU TRAITEMENT DES ÉMOTIONS EN LIEN AVEC LA DYSFONCTION DE L'AMYGDALE DANS LA MA

Même s'il n'est pas exclu que d'autres atteintes cérébrales que celles des amygdales aient des conséquences sur le traitement émotionnel dans la MA, l'atrophie de cette structure présente dans la MA serait à l'origine de nombreuses répercussions sur le plan émotionnel (Knafo, 2012). En lien avec l'atrophie de l'amygdale, de nombreux auteurs ont d'emblée souligné l'existence de troubles comportementaux (Drago et al., 2010; Knafo, 2012; Poulin et al., 2011) ou l'altérations de la mémoire émotionnelle (Landre et al., 2013; Mori et al., 1999; Perrin et al., 2012; Schultz et al., 2009). Cependant, de part l'extrême variété de profils concernant les troubles comportementaux (*e.g.*, dépressifs, apathiques, avec irritabilité, avec anxiété) et de leurs fluctuations au cours de la MA, nous ne pensons pas qu'il s'agisse là de troubles spécifiquement prédictibles par l'atteinte amygdalienne. En effet, de nombreuses études ont montré que les troubles comportementaux engageaient en plus du système limbique, des régions frontales dans la MA (Apostolova et al., 2007; Benoit et al., 2008; Benoit et al., 2004; Bruen et al., 2008; Marshall et al., 2007; Migneco et al., 2001; Tunnard et al., 2011).

L'implication majeure de l'amygdale dans la mémoire émotionnelle nous a amené à examiner de plus près les déficits observés pour ce processus dans la MA. L'**étude 2** a été réalisée dans le but (1) d'indexer les répercussions possibles de l'atteinte de cette structure, (2) de comprendre la forte hétérogénéité des études et (3) de proposer un modèle explicatif des différentes médiations de l'amygdale en fonction du contexte de mémoire (*i.e.*, déclaratif, non déclaratif). La plupart des études ayant évalué l'influence de l'atteinte anatomique amygdalienne dans les déficits de mémoire émotionnelle l'ont testé via des corrélations (Landre et al., 2013; Mori et al., 1999; Perrin et al., 2012; Schultz et al., 2009). Toutefois, comme nous le soulignons plus haut et dans l'étude 2, rechercher uniquement des indicateurs en termes d'atrophie peut s'avérer limité. En effet, d'après notre étude 1, la MA s'accompagne d'une atrophie de l'amygdale, mais d'après notre étude 2, il n'existerait pas pour autant systématiquement une altération de la mémoire émotionnelle chez les patients. Ces éléments nous ont donc naturellement amené à considérer d'autres indicateurs, en particulier de type fonctionnels. Dans notre étude, nous

soulignons l'existence de formes de compensation, appuyée par certains travaux (Broster et al., 2012; Rosenbaum et al., 2010), montrant une sur-activation amygdalienne chez des patients TCL ainsi qu'un renforcement de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale gauche et le cortex préfrontal gauche chez les patients MA comparés aux sujets âgés sains lors d'une tâche de mémoire de travail. Toutefois, ce qui limite la portée de ces résultats dans le cadre de nos études est qu'aucun indicateur émotionnel n'est utilisé dans ces deux études (Broster et al., 2012; Rosenbaum et al., 2010), et plus important même, l'investigation de la mémoire émotionnelle ne permet pas de conclure à un déficit spécifiquement lié à l'émotion ou non. Ainsi, il faut retenir de cette seconde étude que l'investigation en tant que tel des déficits liés à la mémoire émotionnelle semble peu concluante en relation avec notre objectif de montrer des liens spécifiques entre les atteintes amygdaliennes et émotionnelles dans la MA. Toutefois, grâce à cette étude, nous avons pu d'emblée faire émerger l'hypothèse qu'au sein même de processus non spécifiques à l'émotion, il pourrait exister des phénomènes de compensation, existant dès les phases TCL, et dans lesquels l'amygdale pourrait jouer un rôle clef (Rosenbaum et al., 2010).

Ainsi, les deux « profils émotionnels » classiquement répertoriés dans la MA ne nous ont pas apparu satisfaisants dans la possibilité de mettre en évidence des troubles émotionnels amygdalo-dépendants. Un axe important d'études a recherché des déficits dans les mécanismes de reconnaissance émotionnelle dans la MA. Ces mécanismes nous ont apparu plus spécifiques à la fonctionnalité de l'amygdale en lien avec une littérature abondante composée de méta-analyses ainsi que d'études neuropsychologiques (Adolphs et al., 2005; Adolphs et Spezio, 2006; Adolphs et Tranel, 2003; Adolphs et al., 1994; Adolphs et al., 1999; Fusar-Poli et al., 2009; Phan et al., 2002; Vytal et Hamann, 2011).

De manière cruciale, nous avons souhaité mettre en évidence l'existence de déficits de la reconnaissance des émotions chez nos patients. En accord avec notre préoccupation de s'affranchir des éléments non spécifiques au traitement de l'émotion, un deuxième objectif a été d'identifier si ces déficits étaient toujours présents une fois que les troubles cognitifs étaient écartés. Les résultats de **l'étude 3** ont mis en évidence un déficit de la capacité de décoder les émotions dans la MA, pour chaque tâche, chaque émotion, chaque support émotionnel. Ce déficit était toutefois réduit lorsqu'il était pris en compte les troubles cognitifs. De plus, nous avons montré un déficit émotionnel progressif en fonction de la gravité des états de sévérité de la maladie, commençant avec un déficit dès le stade TCL. La portée de ces résultats au niveau clinique (sur laquelle nous reviendrons dans la prochaine section) nous semble significative, toutefois, le lien avec l'atteinte amygdalienne n'y apparaît pas de manière limpide. Dans les



**études 4 et 5**, via un paradigme inspiré des études portées sur des patients cérébro-lésés dans l'amygdale, nous avons mis en évidence que le déficit de reconnaissance émotionnelle était partiellement réductible chez les patients MA ou totalement éliminé pour les patients TCL lorsque l'attention était orientée directement sur le regard, constituant l'indice émotionnellement saillant. Nous avons de plus montré de manière similaire à l'étude 3, l'installation d'un déficit progressif d'un état physiologiquement sain à l'état de démence de type « Alzheimer », soulignant encore une fois la portée clinique potentielle de ce résultat. Dans l'**étude 6**, avec la précaution de ne pas généraliser nos résultats portant sur un nombre très faible de patients, nous avons mis en évidence une dysfonction de l'amygdale chez les patients MA en phase légère lors d'un paradigme sensible à l'activité de cette structure (Vuilleumier et al., 2003; Winston et al., 2003a). Lorsque la tâche était orientée sur l'émotion, nous avons montré de manière globale un pattern de sur-activation, alors qu'à l'inverse, la tâche non dirigée sur l'émotion s'accompagnait d'un profil d'hypo-activation de l'amygdale. Nous restons toutefois prudents quant à l'interprétation de ces résultats puisque l'étude est encore actuellement en cours. Nous émettons également quelques réserves quant aux résultats obtenus lors de la tâche implicite. En effet, en lien avec des contraintes de traitements rapides de l'information émotionnelle (Vuilleumier et al., 2003), les images étaient flashées très rapidement. Ce type de paradigme devient très contraignant dès lors qu'il est testé sur une population fragile. Comme nous le soulignons dans l'étude 2, des équivalences doivent être proposées pour autoriser des comparaisons de traitements de l'information entre des patients et des sujets sains. Dans le cas de la mémoire, le matériel à encoder est souvent présenté avec un temps additionnel pour les patients afin d'assurer l'effet de l'émotion sur les performances mnésiques. Dans le cadre de paradigmes mesurant des traitements rapides, faciliter le traitement de l'information en orientant directement l'attention sur l'indice émotionnel nous semble être une équivalence possible afin de laisser plus aisément place à un traitement émotionnel chez les patients. Ainsi, à l'heure actuelle, la tâche explicite nous semble plus prometteuse que ne le serait la tâche implicite puisqu'elle serait plus en adéquation avec des paradigmes réalisables sur une population clinique.

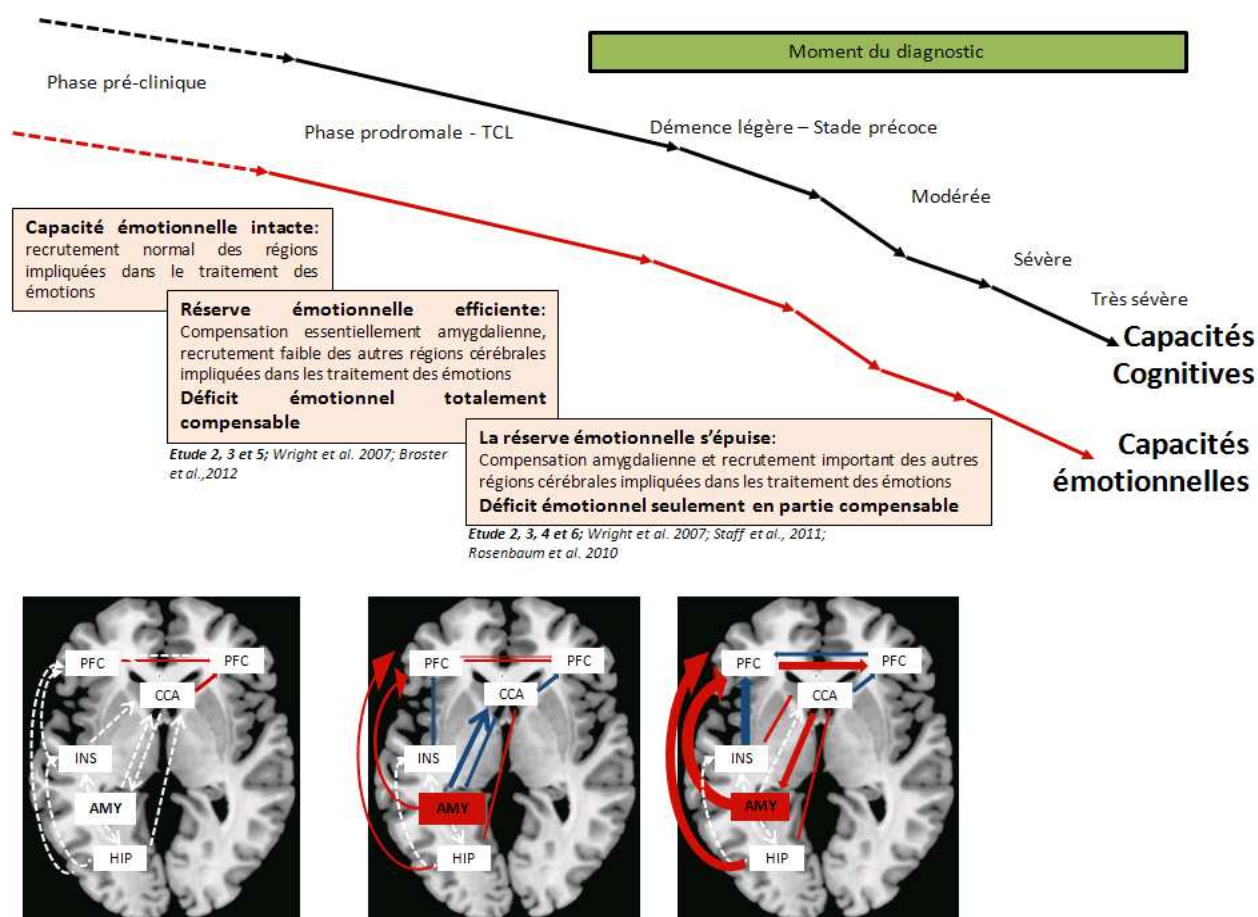
Un autre point à souligner est le caractère original des données issues de cette étude IRMf. En effet, les études en neuroimagerie fonctionnelle portées sur le traitement des émotions dans la MA sont à leurs débuts comme témoigné par le très faible nombre d'études ayant investigué ces aspects dans des paradigmes d'activations. Le retard accusé ici reste néanmoins à relativiser en connaissance de la date de la première étude réalisée en comportement sur la reconnaissance des émotions dans la MA (Allender et Kaszniak, 1989), ne datant ainsi que de 24 ans. La première étude réalisée chez des patients MA évaluant le traitement de l'émotion en neuroimagerie fonctionnelle date en revanche d'uniquement six ans (Wright et al., 2007). Ainsi,

cette thématique peut être considérée comme relativement nouvelle. Ensuite, de part le fait que les substrats cérébraux de l'émotion chez le sujet sain restent activement débattus (de Gelder et al., 2011; Hamann, 2012a, , 2012b; Lench et al., 2013; Lench et al., 2011; Lindquist et al., 2011; Lindquist et al., 2013; Pessoa et Adolphs, 2010, , 2011; Sander, 2012; Scherer, 2012), renforce l'idée d'originalité que nous proposons dans le cadre de la MA.

### 1. 3. EXISTENCE DE MÉCANISMES DE « RÉSERVES ÉMOTIONNELLES » DANS LA MA ?

Dans l'ensemble de nos études (2, 3, 4, 5 et 6), nous avons souligné ou mis en évidence des aspects de compensation. En effet, dans les processus de mémoire émotionnelle, ou par l'intermédiaire d'un contrôle statistique des troubles cognitifs ou de l'effet de la tâche nous montrons qu'un déficit émotionnel se compense dans la MA voire disparaît dans les phases pré-déméntielles (TCL). Ainsi, nous nous interrogeons sur l'existence de ces formes de compensation, et si en particulier elles ne pourraient pas appeler à la notion de « réserve émotionnelle ». Cette notion de réserve est communément associée à la cognition, elle décrit certaines formes de compensation(s) cérébrale(s) intervenant face aux déficits cognitifs survenant avec l'âge (Staff et al., 2004). Ici, nous pourrions définir la réserve émotionnelle comme étant la capacité des patients en phase pré-déméntielle et précoce à maintenir une certaine forme de traitement émotionnel malgré les atteintes cognitives ainsi qu'anatomo-fonctionnelles des régions impliquées dans le traitement des émotions. Parmi ces régions, l'amygdale aurait un rôle central dans les mécanismes à l'origine de la réserve émotionnelle dans les phases précoces, puisqu'elle serait le siège de compensations fonctionnelles, caractérisée par des sur-activations (Broster et al., 2012; Wright et al., 2007) ou dans le recrutement d'autres régions impliquées dans le traitement des émotions (Figure 31) (Rosenbaum et al., 2010; Staff et al., 2011). Une preuve à l'appui d'un maintien d'un traitement émotionnel est la démonstration que les patients MA sont tout à fait en mesure de ressentir une émotion comme cela est montré dans les études mesurant les expressions faciales des patients ou évaluant explicitement leurs ressentis sur des échelles auto-rapportées (Asplund et al., 1995; Burton et Kaszniak, 2006; Guaita et al., 2009; Henry et al., 2009; Magai et al., 1996; Mograbi et al., 2012b; Smith, 1995). Toutefois, la préservation de ce type de processus ne nécessite pas forcément des amygdales intactes (Adolphs et al., 2005; Anderson et al., 2000; Calder et al., 1996; Feinstein et al., 2013). De manière centrale, l'étude de Rosenbaum et collaborateurs (2010), réalisée auprès de patients au stade léger, a mis en évidence une forme de réserve émotionnelle par le déploiement d'une connectivité fonctionnelle renforcée entre l'amygdale et le cortex préfrontal lors d'une tâche de mémoire pour laquelle des mécanismes implicites ont été suggérés (LaBar et Cabeza, 2006; Rosenbaum et al., 2010). Ainsi, dans certains cas, tels qu'orienter explicitement l'attention sur l'émotion ou mettre en place des processus de type

implicite pourrait faciliter l'accès à la réserve émotionnelle chez les patients MA. Ceci s'exprimerait par une compensation fonctionnelle au sein de l'amygdale ainsi que le recrutement d'autres régions impliquées dans le traitement des émotions telles que le cortex cingulaire, le cortex frontal ou encore l'insula (Figure 31) (Rosenbaum et al., 2010). Nous proposons ainsi que la mise en place de compensations cérébrales puisant dans les formes de réserve(s) émotionnelle(s) serait suffisante pour combler le déficit dans les premières phases TCL de la maladie. Toutefois, ces mécanismes de réserve émotionnelle s'opéreraient jusqu'à une certaine limite avec la progression de la maladie, c'est ainsi que possiblement la compensation amygdalienne ainsi que le recrutement plus important de régions cérébrales impliquées dans le traitement des émotions ne serait plus suffisamment efficace pour pallier entièrement au déficit émotionnel chez des patients pour lesquels le diagnostic probable de la MA serait avéré (Figure 31).



**Figure 31 : Proposition d'un modèle explicatif de nos études.**

Au fur et à mesure du déclin cognitif, les capacités émotives des patients MA déclinent et la réserve émotive s'épuiserait. Dans les phases TCL, les mécanismes à l'origine de la réserve émotive, caractérisée notamment par une sur-activation amygdalienne, serait suffisante pour pallier aux déficits. Avec la progression de la maladie, la réserve émotive se caractériserait par un recrutement plus important de l'amygdale et des régions impliquées dans le traitement des émotions. Toutefois ces mécanismes de réserve, ajoutés aux déficits grandissants sur le plan cognitif, ne seraient plus suffisants pour pallier entièrement au déficit émotif lorsque le diagnostic probable de la MA serait posé. Les figures du bas représentent des coupes axiales où des interactions fonctionnelles entre les structures impliquées dans le traitement des émotions sont représentées. Ces interactions sont tirées de l'étude de Rosenbaum et al., 2010. L'épaisseur des flèches représente la force de connectivité fonctionnelle entre les différentes structures cérébrales. Les lignes pointillées indiquent une connectivité faible. Les flèches rouges indiquent des connexions fonctionnelles entre structures évoluant dans le même sens. Les flèches bleues indiquent des connexions fonctionnelles entre structures évoluant dans le sens opposé. PFC : cortex préfrontal, CCA : cortex cingulaire antérieur, HIP : hippocampe, AMY : amygdale, INS : insula.

## 2. APPORTS DE CE TRAVAIL DE THÈSE

### 2. 1. APPORTS CLINIQUES

Pouvoir diagnostiquer de façon la plus précoce la MA est essentiel pour deux raisons. La première est de fournir des réponses précises aux patients (et aidants) étant soucieux de leur état. La deuxième est de pouvoir orienter le plus rapidement possible une prise en charge efficace. Pour cela, trouver des outils caractérisant de plus en plus précisément et précocement cette maladie est essentiel. Nous avons vu dans le chapitre 1 de ce manuscrit que le diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence de troubles cognitifs délaissant quelque peu les troubles comportementaux, reflets selon nous de déficits plus fins du traitement des émotions. Malgré l'apparition fréquente des troubles comportementaux au cours de la MA (Preuss et al.,

2009; Raskind, 2008; Sierksma et al., 2010), y compris dans les phases précoces (Preuss et al., 2009; Wint, 2011; Youn et al., 2011), la caractérisation sur le plan clinique de ces déficits n'est pas systématique. En effet, leur fluctuation au cours de la MA caractérisée sous forme d'« épisodes », ainsi que leur apparition non systématique pourrait rendre en effet difficile l'interprétation qu'il est possible d'en faire.

A la place, dans ce travail nous nous sommes orientés sur les déficits de reconnaissance émotionnelle. Nous avons mis en évidence que ces déficits augmentaient progressivement avec l'avancée de la maladie, et qu'ils étaient présents dès les phases prodromales telles que les TCL. Ce résultat souligne donc qu'une évaluation de ces troubles lors des examens cliniques pourrait significativement améliorer le diagnostic. Ainsi, la mise en place d'examen clinique montrant dès les premières consultations une difficulté à décoder la signification émotionnelle de stimuli tels que des expressions faciales, pourrait s'avérer utile dans la mesure où l'avancée des déficits émotionnels suivrait celle des troubles cognitifs. En effet, la corrélation que nous avons mis en évidence dans la méta-analyse entre les déficits de reconnaissance émotionnelle et le MMSE des patients MA et TCL, suggère que cet indicateur émotionnel serait tout aussi pertinent que le MMSE afin de caractériser la présence de cette pathologie. La chute des scores aux MMSE n'étant pas spécifique à la MA, il pourrait s'avérer pertinent d'ajouter également des tests de reconnaissance émotionnelle dans les critères de diagnostics de la MA, voire d'ajouter une sous-catégorie émotionnelle au MMSE. Actuellement, une batterie de tests mesurant les capacités de reconnaissance émotionnelle existe (Florida Affective Battery Test; Bowers et al., 1998), elle évalue les capacités de décodage émotionnel sur la base de visages mais également de la prosodie. La plupart des études en recherche clinique incluses dans la méta-analyse reposent sur cette batterie de tests, toutefois, son utilisation en consultation lors des examens cliniques semble loin d'être répandue. Outre cette batterie de tests, les protocoles que nous avons mis en place au niveau comportemental ont été aisément réalisés par les patients au sein des structures les accueillant. L'absence de normalisation des capacités de reconnaissance émotionnelle des patients après l'orientation sur le regard pourrait ainsi renforcer le diagnostic de la présence d'une MA. Il a été également suggéré que les paradigmes d'activations IRMf aurait un rôle potentiel comme outil diagnostique précoce de la MA (Sperling, 2011). En particulier, des patterns d'hyper-activations observés chez des patients TCL dans l'hippocampe serait prédictif d'un déclin cognitif rapide et l'évolution vers une MA (Dickerson et al., 2004; Miller et al., 2008). Aux vues de nos résultats concluants sur l'atteinte anatomique amygdalienne en lien avec des troubles émotionnels dans la MA, une standardisation de l'étude IRMf pourrait également s'avérer prometteuse.

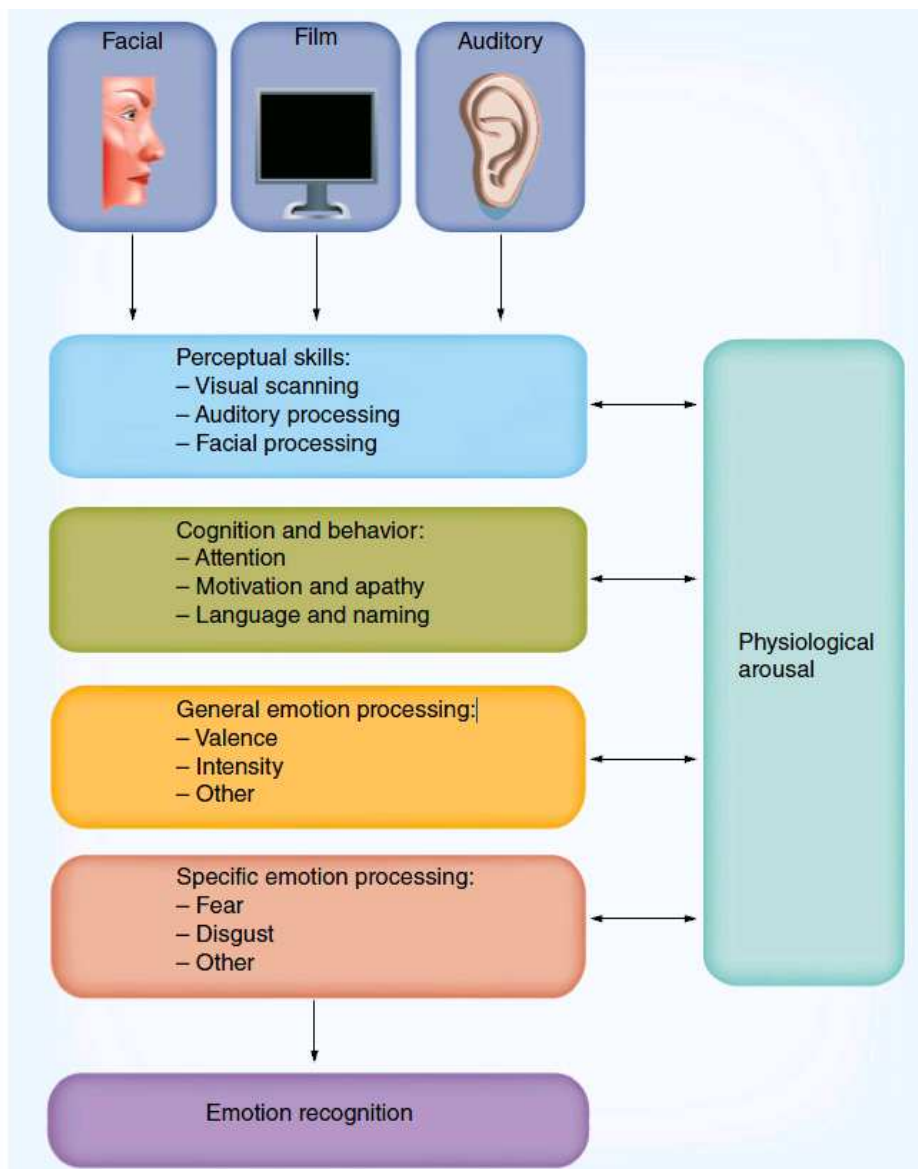
Les suggestions que nous apportons quant à l'ajout d'outils cliniques décelant les troubles émotionnels pourraient avoir un impact important sur la vie sociale des patients. En effet, il a été montré qu'interpréter correctement les émotions d'autrui contribue à maintenir des relations interpersonnelles et un état psychologique stable (Carton et al., 1999). Dans le contexte de la MA, les capacités de reconnaissance émotionnelle indiquent un niveau de bien-être ainsi qu'elles renseignent d'une certaine qualité de vie des patients (Phillips et al., 2009). De faibles performances de reconnaissance émotionnelle chez les patients MA indiquent notamment un retrait au niveau de la communication sociale ainsi que l'apparition de comportements sociaux inadaptés (Hargrave et al., 2002; Shimokawa et al., 2001). L'ensemble de ces données soulignent donc qu'il est serait pertinent de mettre en place une évaluation précoce des troubles de reconnaissance émotionnelle pouvant ainsi affiner le diagnostic et également éviter des phénomènes d'exclusion sociale.

## 2. 2. APPORTS THÉORIQUES

Il a été proposé dans plusieurs travaux auprès de populations pathologiques (*e.g.*, Kumfor et al., 2013) et âgées saines (*e.g.*, Ruffman et al., 2008) que l'atteinte anatomique de régions cérébrales spécifiques (*e.g.*, l'amygdale, l'insula) serait à l'origine des déficits de la reconnaissance d'émotions particulières (*e.g.*, la peur, le dégoût), défendant ainsi l'approche théorique discrète des émotions. Dans ce travail, de par notre objectif de mettre en évidence des troubles de type amygdalo-dépendant dans la MA, beaucoup de nos travaux ont été ciblés sur l'émotion de peur, suggérant que nous avons pu soutenir la même tendance théorique. Cependant, les résultats issus de nos travaux se sont avérés incompatibles avec une approche exclusivement discrète des émotions. En effet, la méta-analyse apporte des éléments en faveur d'une atteinte de l'ensemble des émotions, même si, comme nous l'avons argumenté plus haut, la reconnaissance de la peur serait plus sévèrement touchée. Il est difficilement concevable d'envisager cette atteinte globale comme la résultante d'une altération de chacun des sous-circuits sous-tendant chaque émotion dans le modèle des émotions discrètes. Par ailleurs, nous avons mis en évidence dans nos études comportementales que la reconnaissance de l'émotion de peur était améliorée lorsque la stratégie visuelle renforçait un traitement perceptif porté sur le regard. L'absence d'un même effet pour l'émotion de colère est à associer au fait que la reconnaissance de cette émotion chez les patients n'était préalablement pas déficitaire comparée aux sujets âgés. Nous ne pensons donc pas que l'aspect facilitateur rencontré dans nos études comportementales serait attribuable à l'existence d'une sélectivité particulière à la peur, comme le prédirait le modèle discret des émotions. Nos résultats effectués auprès d'une population présentant une atteinte partielle (20%) de l'amygdale conduirait ainsi à revoir le rôle de l'amygdale dans le traitement des visages et de l'expression de peur. En effet, nos résultats appuient l'idée que l'amygdale n'est pas essentielle à la reconnaissance de la peur mais serait

impliquée dans l'orientation de l'attention vers les yeux, permettant par la suite de reconnaître cette expression. Au-delà de son rôle dans la reconnaissance de l'émotion de peur, l'amygdale aurait ainsi un rôle dans le traitement de stimulus saillant ou pertinent pour l'individu, dont la peur en est uniquement un exemple. En guidant l'attention vers les stimuli présentant une forte saillance émotionnelle, l'amygdale modulerait des voies de traitement à l'échelle perceptive. Sans employer des raccourcis associatifs entre la peur et l'amygdale, nos données appuient donc préférentiellement que l'amygdale serait à l'origine de l'extraction de la saillance émotionnelle, en accord avec l'approche constructiviste (Lindquist et al., 2011) tout comme la théorie des évaluations cognitives (Sander et al., 2003).

Selon Kumford et Piguet (2013) et en accord avec notre proposition, la reconnaissance émotionnelle peut être largement compromise à cause des lésions cérébrales présentes dans les structures étant à la base du traitement des émotions (*e.g.*, amygdale) mais également celles sous-tendant les compétences cognitives nécessaires à la réussite des processus de reconnaissance émotionnelle (*e.g.*, aspects perceptuels, langagiers, attentionnels). Dans leur proposition, Kumford et Piguet (2013) suggèrent qu'avant d'être reconnue, l'émotion serait traitée par quatre modules (Figure 32). En accord avec la définition des émotions, la composante physiologique serait centrale, puisque celle-ci modulerait ces quatre niveaux (Kumford et Piguet, 2013). Par exemple, si le stimulus est hautement activateur au niveau physiologique cela aura des conséquences sur les traitements prenant place dans chacun de ces quatre modules (Figure 32). Ce qui est appelé « activation physiologique » dans leur modèle est pour nous quelque chose qui s'apparenterait à la saillance émotionnelle. En effet, ce qui possède une forte saillance émotionnelle est généralement plus activateur et traité préférentiellement au niveau perceptuel (module « perceptual skills ») ou attentionnel (module « cognition and behavior »). Aux vues de nos résultats, ce modèle pourrait être complété par le fait qu'au travers de la saillance ou l'activation émotionnelle des stimuli à traiter, les atteintes amygdaliennes présentes dans la MA auraient des conséquences sur les traitements effectués au sein de chacun de ces modules. En particulier, les influences amygdaliennes à l'échelle perceptive et cognitive seraient déterminantes dans l'accessibilité au label et la reconnaissance émotionnelle chez les patients MA. D'après nos résultats, ces voies de traitements perceptive et cognitive seraient en effet déterminantes pour faciliter la reconnaissance émotionnelle.



**Figure 32 : Modèle de Kumfor et Piguet (2013) soulignant les modules impliqués dans la reconnaissance des émotions dans le cadre de la démence.**

En fonction de l'activation physiologique, les informations issues des voies sensorielles moduleraient des aspects perceptifs et cognitifs (*e.g.*, augmentation de l'attention vers les stimuli émotionnels), ou informeraient des voies de traitement des stimuli émotionnels à un niveau plus global (*e.g.*, présence d'informations émotionnelles ou non) ou plus spécifique aboutissant à la différenciation et la reconnaissance des émotions expérimentées.

Récemment, Trévor H. Gilbert, dans son article « *Amygdalar Models of Neurological and Neuropsychiatric Disorders* » ainsi que Shira Knafo dans sa revue « *Amygdalar in Alzheimer's Disease* » ont suggéré que la MA pourrait constituer un modèle pertinent d'études des atteintes amygdaliennes (Gilbert, 2012; Knafo, 2012). Toutefois, ces deux auteurs soutiennent que l'atteinte amygdalienne dans la MA renvoie essentiellement aux troubles neuropsychiatriques. Dans le versant théorique de ce travail de thèse, nous avons également développé l'idée que la MA constituerait un modèle d'atteintes amygdaliennes, mais ceci au travers d'études encadrant ces divers rôles passant par la mémoire émotionnelle, le traitement des visages émotionnels et plus important même, son influence dans les mécanismes à l'origine de l'extraction de la



saillance émotionnelle d'un stimulus. Ainsi, il s'est avéré que la population MA présentait des déficits dans les formes de conditionnement à la peur, une forme de mémoire non-déclarative (Hamann et al., 2002a; Hoefer et al., 2008), tout comme il a été montré que ce processus dépendait largement de l'amygdale (LeDoux et Schiller, 2009). De façon très intéressante, les patients MA ne présentaient pas de différences d'activité électrodermale comparés aux sujets sains lorsque le bruit aversif retentissait (stimulus inconditionné : SI), cependant, aucune réponse conditionnée n'a pu être acquise (mêmes réponses électrodermales entre le stimulus conditionné suivi du SI et le stimulus conditionné non suivi du SI) (Hoefer et al., 2008). Ce résultat est tout à fait concordant avec les résultats de Bechara et collègues (1995) observés chez un patient présentant des atteintes bilatérales ciblées aux amygdales (patient Urbach-Wiethe). Il a été également montré que le ressenti émotionnel est intact dans la MA, or à l'inverse la reconnaissance elle, est atteinte. Ceci est en parfait accord avec les études neuropsychologiques portées sur les patients présentant des lésions amygdaliennes massives (Adolphs et al., 2005; Anderson et al., 2000; Calder et al., 1996; Feinstein et al., 2013). Enfin, nos études inspirées des travaux d'Adolphs et son équipe (2005), ont montré des patterns similaires aux résultats obtenus chez le patient SM. L'ensemble de ces constats nous amène donc à soutenir l'idée que la MA pourrait constituer un modèle d'atteinte amygdalienne.

### 3. LIMITES & PERSPECTIVES

L'existence d'atteintes anatomiques amygdaliennes, qui seraient elles-mêmes à l'origine des troubles émotionnels rencontrés dans la MA a constitué le socle de notre travail. Cependant, d'autres lésions que celles des amygdales, comme par exemple celle du lobe temporal antéromédial (Anderson et al., 2000), du lobe frontal (*e.g.*, cortex orbitofrontal) (Hornak et al., 1996) ou encore du cortex cingulaire antérieur (Hornak et al., 2003) pourraient également être à l'origine des déficits rencontrés dans le traitement des émotions. Ainsi, comme nous l'avons souligné à plusieurs reprises, suggérer que l'apparition de troubles émotionnels dans la MA proviendrait essentiellement des pertes volumiques de la structure amygdalienne s'avère discutable. Ensuite, pouvoir prétendre à l'existence d'un potentiel marqueur spécifique suggère que les atteintes amygdaliennes et les troubles émotionnels s'expriment différemment dans cette pathologie comparés à d'autres maladies neurodégénératives. Ces points font l'objet de limites que nous proposons de discuter ci-dessous en apportant des perspectives de recherches.

#### *Atteintes amygdaliennes dans la MA dans un contexte d'atteintes cérébrales plus vaste*

Notre hypothèse, ciblée sur les troubles émotionnels en lien avec l'atteinte amygdalienne, reposait sur l'existence d'une atrophie très précoce de cette structure dans le processus neurodégénératif. En effet, les premières régions s'atrophiant dans la MA sont les structures du

LTM, dont l'amygdale fait partie. Certains auteurs ont suggéré que l'étude de l'atrophie du LTM, dont celle de l'amygdale, serait tout aussi, voire plus, performante que l'étude des biomarqueurs dans l'établissement du diagnostic précoce (Desikan et al., 2009). Une étude en cours dans notre équipe consiste à rechercher s'il existe une atrophie de l'amygdale dès les phases prodromales de la maladie. A l'aide de la même méthode que nous avons utilisé dans l'étude 1, nous montrons actuellement sur un échantillon de 22 patients TCL que l'amygdale est atrophiée, en présentant une perte volumique légèrement supérieure à celle de l'hippocampe. De la même façon que dans l'étude 1, nous montrons que l'atrophie amygdalienne prédit les scores de mémoire, soulignant encore une fois la pertinence de cet indicateur au niveau clinique. Afin d'ajouter des arguments en faveur d'une atrophie précoce de l'amygdale comme indicateur pertinent de la présence d'une MA, nous avons engagé une étude longitudinale sur 4 ans avec l'université d'Ottawa (Canada) afin de rechercher comment évolue l'atteinte amygdalienne entre des phases TCL et MA débutante. En particulier, nous avons pour objectif de déterminer si l'atteinte amygdalienne prédit la conversion d'un TCL vers la MA, en comparant l'atrophie amygdalienne chez des patients TCL stable de ceux ayant évolué vers cette maladie.

Dans ce travail, nous défendons une vision qualifiable de « *localisationniste* », dans le sens où nos recherches sont ciblées essentiellement sur la structure amygdalienne, délaissant quelque peu les autres structures impliquées dans le traitement des émotions. Toutefois, nous n'excluons absolument pas que l'atteinte amygdalienne intervienne dans un contexte d'atteintes plus vaste caractérisé notamment par des changements neuro-anatomiques dans les lobes frontaux ainsi que plus largement dans le système limbique, et que ceci pourrait avoir des conséquences sur le traitement des émotions dans la MA. En particulier, il a été montré que l'anisotropie fractionnelle du faisceau unciforme était corrélée aux troubles de la reconnaissance des émotions de peur chez des patients TCL (Fujie et al., 2008). Le faisceau unciforme relie le gyrus frontal inférieur ainsi que le lobe frontal inférieur au lobe temporal antérieur (Ebeling et von Cramon, 1992; Kier et al., 2004; Schmahmann et Pandya, 2009). Le rôle exact de ce faisceau reste encore méconnu (Duffau et al., 2009), mais il semble être traditionnellement associé au système limbique en ayant un rôle dans le traitement des émotions, la mémoire ou encore le langage (Schmahmann et al., 2008). Une perspective de travail serait donc d'évaluer à l'aide de données de connectivité des aspects relatifs à l'altération dans la MA des connexions anatomiques et fonctionnelles des régions impliquées dans le traitement des émotions. Plus précisément, nous avons pour objectif d'analyser des données issues de l'imagerie par tenseur de diffusion (IDT) afin de mettre en évidence si les connections anatomiques issues du modèle de Rosenbaum et collaborateurs (2010) sont atteintes précocement dans la MA. En accord avec notre hypothèse de compensation, il s'agira de montrer que le parcours du faisceau unciforme

rejoignant l'amygdale et les structures frontales inférieures est renforcé chez des patients MA comparativement à des sujets sains. Il s'agira également de caractériser à un niveau fonctionnel si la connectivité entre ces régions est différente chez les patients MA comparativement à celles des personnes âgées saines. Pour ce faire, nous envisageons de regarder si les activités des régions frontales et amygdaliennes sont corrélées lors d'une tâche de reconnaissance émotionnelle. L'objectif ultime étant de finaliser l'étude IRMf dans le but de présenter une étude complète comprenant des mesures d'activations pour lesquelles des données volumétriques et comportementales seront ajoutées dans l'analyse des images fonctionnelles issues du paradigme d'activation et de connectivité.

*Atteintes amygdaliennes en lien avec les troubles émotionnels : Une piste pour le diagnostic différentiel ?*

Pouvoir prétendre à l'existence d'un marqueur anatomique spécifique de type amygdalien en lien avec des troubles émotionnels suggère que ces atteintes s'expriment différemment dans la MA comparées à d'autres maladies neurodégénératives. En effet, des troubles émotionnels surviennent également dans la maladie de Parkinson (Péron et al., 2012), la maladie d'Huntington, les paralysies supra-nucléaires progressives ainsi que dans la démence fronto-temporale (DFT) (Bediou et al., 2009; Fernandez-Duque et Black, 2005; Kipps et al., 2009; Kumfor et Piguet, 2012; Lavenex et al., 1999; Mioshi et al., 2007; Werner et al., 2007). Une perspective de travail serait d'examiner si des différences sont observables entre les différentes démences neurodégénératives à l'aide de la méthode que nous avons employé dans l'étude 1.

Un autre point à soulever est l'existence d'une atrophie différentielle en fonction de la latéralité hémisphérique. Cet indice pourrait être notamment utilisé comme outil permettant de distinguer les patients DFT des patients MA (Barnes et al., 2006). Toutefois, notons qu'au sein de la MA, la littérature portant sur l'évolution du volume amygdalien selon la latéralité considérée fait état d'éléments contradictoires. Certains auteurs ont défendu l'existence d'une asymétrie droite>gauche chez des patients MA (Basso et al., 2006; Krasuski et al., 1998), non différente de celle présente dans le vieillissement sain (Basso et al., 2006). Or, d'autres auteurs montrent une asymétrie inverse (gauche>droite) chez des patients atteints de la MA (Laakso et al., 1995a), également non différente de celle présente dans le vieillissement sain (Laakso et al., 1995b). Enfin, d'autres auteurs ont mis en évidence que les volumes de l'amygdale gauche et droite étaient équivalents entre les sujets sains et « Alzheimer » (Lehéricy et al., 1994; Prestia et al., 2011). Le rapport exprimant le volume de l'amygdale droite sur le volume de l'amygdale gauche ne se différenciait pas entre les patients et les participants contrôles (Prestia et al., 2011). Nos résultats, en accord avec la méta-analyse de Brierley et collaborateurs (2002), n'ont pas montré de différences entre les volumes gauche et droite de l'amygdale. Toutefois, aux vues de cette

disparité entre les études, il semble difficile de conclure quant aux différences inter-hémisphériques sur les volumes amygdaliens dans la MA. Dans le cadre de la DFT, il a été montré que l'atrophie était plus importante dans l'amygdale gauche que droite (Barnes et al., 2006; Whitwell et al., 2005), et que cette asymétrie pourrait indiquer la présence d'une DFT (Barnes et al., 2006). Il en découle que la caractérisation de l'atrophie amygdalienne selon la latéralité hémisphérique comme outil pour le diagnostic différentiel entre la MA et la DFT reste peu renseignée et mériterait donc plus amples investigations. Il pourrait être envisagé dans le futur d'évaluer plus systématiquement les données relatives à l'atrophie de l'amygdale en lien avec des troubles émotionnels dans ces deux types de pathologies afin d'appuyer ou non les résultats de Barnes et collaborateurs (2006). Il pourrait être également judicieux de ne pas s'en tenir uniquement à des études corrélationnelles entre l'atrophie et des mesures comportementales, mais d'étendre ces données à des mesures cérébrales fonctionnelles en lien avec le traitement des émotions. Étendre également ces mesures à d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Huntington, les paralysies supra-nucléaires progressives, la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy semble également pertinent afin d'évaluer si le profil d'atteintes émotionnelles que nous suggérons dans ce travail de thèse est bien spécifique ou non à la MA.

#### *Quelques pistes pour le futur*

D'un point de vue théorique, une perspective de recherche serait d'investiguer à un niveau de détail encore plus précis, le rôle de l'atteinte spécifique de certains noyaux amygdaliens dans la MA. En effet, une étude a récemment montré que l'atrophie amygdalienne affectait principalement les noyaux baso-latéraux et ventro-médiaux (Cavedo et al., 2011). La puissance du champ magnétique classiquement utilisé en recherche clinique (1.5-3 Tesla) n'autorise pas de telles précisions. A une puissance de champ de 7 Tesla, la segmentation de l'amygdale en trois portions est rendue possible : la partie baso-latérale, la partie centro-médiale et la partie nommée superficielle située à la jonction des deux précédentes portions (Solano-Castiella et al., 2011). La partie latérale recevrait différentes afférences sensorielles dont celles relatives à l'audition qui sont les plus largement étudiées (LeDoux et Schiller, 2009). Des voies efférentes partiraient du noyau central vers le tronc cérébral et seraient impliquées dans le contrôle des réactions émotionnelles et des réponses physiologiques associées aux inputs sensoriels (LeDoux et Schiller, 2009). Nous serions intéressés par évaluer si cette voie serait atteinte dans le cadre de la MA. En particulier, l'investigation des réponses physiologiques (*i.e.*, expressions faciales, pression artérielle, conductance dermale) comme indicateurs de réponses périphériques associées au traitement des émotions (Korb et Delplanque, 2013; Pellissier, 2013; Sequeira et D'Hondt, 2013) pourraient devenir d'importants sujets de recherche dans le cadre de la MA. En

effet, de telles réponses physiologiques périphériques ne peuvent pas être confondues avec les déficits d'ordres cognitifs caractérisant la MA. Ainsi, mettre en évidence une préservation de ces réponses physiologiques lors du traitement de stimuli émotionnels en lien avec un maintien de cette voie cérébrale apporterait donc à la compréhension d'un déficit émotionnel prédominant dans la MA, court-circuité ou non par les déficits cognitifs.

D'un point de vue clinique, il est important de souligner que de part la diversité des nouveaux marqueurs, la MA apparaît comme étant très hétérogène. Certains auteurs reprochent au concept de la MA qu'il n'existe pas un profil mais des profils cliniques, et de fait, l'étiquette MA n'a aucun sens, d'autant plus qu'il existe une variété d'appellation (*e.g.*, préclinique, prodromal, TCL, TCL amnésique, TCL non amnésique, MA à composante vasculaire) (Galton et al., 2000; Snowden et al., 2011; Whitehouse et George, 2008). Nous sommes conscients que ceci est une réalité, toutefois, nous partageons difficilement cette vision puisqu'au travers de ce travail nous avons cherché à regrouper des données relatives aux atteintes amygdaliennes autour d'un thème commun qui est les émotions. Ainsi, au lieu de chercher à diviser les éléments permettant d'identifier une MA, nous avons cherché au contraire à rassembler des critères connus tels que l'atteinte amygdalienne et les troubles comportementaux afin d'en extraire une piste pouvant attester la présence d'une MA. Nous ne prétendons pas à une découverte d'un nouveau marqueur permettant d'identifier la MA avec une fiabilité irréprochable, puisque seul l'examen post mortem le permet. Ce que nous revendiquons dans ce travail, est une étude plus approfondie des troubles émotionnels dans la MA pouvant contribuer à tendre vers un diagnostic de fiabilité. Ce qui pourrait être envisageable à grande échelle serait de récolter des pools de données attestant de scores classiquement renseignés (*e.g.*, les performances de diverses fonctions cognitives, les volumes de structure cérébrales telles que le cortex entorhinal, le gyrus parahippocampique, l'hippocampe) et de les associer avec (1) des scores émotionnels (*e.g.*, scores obtenus à la batterie FAB ou lors de tests de mémoire émotionnelle) ainsi que (2) le volume de l'amygdale. L'idée serait de créer un système de classification, préalablement entraîné à discriminer sur la base de ces multiples indices, des patients MA des patients TCL, des patients MA des sujets sains et enfin des patients TCL des sujets sains et ce, à l'aide d'un nombre considérable de participants pour chaque groupe. D'un point de vue plutôt théorique, il serait ainsi possible d'extraire quel serait le paramètre le plus discriminant utilisé par ce système de classification lors de cette étape d'entraînement. D'un point de vue plutôt clinique, ceci permettrait de préciser avec une meilleure fiabilité si le patient présente ou non une MA.

En conclusion, les outils diagnostics classifiant la présence d'une MA nécessite d'être sans cesse améliorés (McKhann et al., 2011). Par l'intermédiaire de ce travail, nous avons voulu proposer une nouvelle piste qui nous semble importante à considérer. Aux vues de nos résultats, nous pensons avoir apporté de solides bases quant à la réelle pertinence de cette piste. Une évaluation plus systématique ainsi que plus standardisée des troubles émotionnels en lien avec l'atteinte amygdalienne serait donc particulièrement intéressante pour préciser le diagnostic de la MA tout en apportant d'importants éléments relatifs à la fonction de l'amygdale dans le traitement des émotions.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 169-177.
- Adolphs, R., Cahill, L., Schul, R., & Babinsky, R. (1997). Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learning & Memory*, 4(3), 291-300.
- Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., Schyns, P., & Damasio, A. R. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, 433(7021), 68-72.
- Adolphs, R., & Spezio, M. (2006). Role of the amygdala in processing visual social stimuli. *Progress in Brain Research*, 156, 363-378.
- Adolphs, R., & Tranel, D. (2003). Amygdala damage impairs emotion recognition from scenes only when they contain facial expressions. *Neuropsychologia*, 41(10), 1281-1289.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, 372(6507), 669-672.
- Adolphs, R., Tranel, D., Hamann, S., Young, A. W., Calder, A. J., Phelps, E. A., et al. (1999). Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, 37, 1111-1117.
- Aisen, P. S., Petersen, R. C., Donohue, M. C., Gamst, A., Raman, R., Thomas, R. G., et al. (2010). Clinical core of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative: Progress and plans. *Alzheimers Dementia*, 6(3), 239-246.
- Albert, M. S., Cohen, C., & Koff, E. (1991). Perception of affect in patients with dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 48(8), 791.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 270-279.
- Allen, J. S., Bruss, J., Brown, C. K., & Damasio, H. (2005). Normal neuroanatomical variation due to age: the major lobes and a parcellation of the temporal region. *Neurobiology of Aging*, 26(9), 1245-1260; discussion 1279-1282.
- Allender, J., & Kaszniak, A. W. (1989). Processing of emotional cues in patients with dementia of the Alzheimer's type. *International Journal of Neuroscience*, 46(3-4), 147-155.
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*, 64, 146-148.
- Amieva, H., Andrieu, S., Berr, C., Buée, L., Checler, F., Clément, S., et al. (2007). *Maladie d'Alzheimer: enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux*. Paris: Inserm.
- Anderson, A. K., & Sobel, N. (2003). Dissociating intensity from valence as sensory inputs to emotion. *Neuron*, 39(4), 581-583.
- Anderson, A. K., Spencer, D. D., Fulbright, R. K., & Phelps, E. A. (2000). Contribution of the anteromedial temporal lobes to the evaluation of facial emotion. *Neuropsychology*, 14(4), 526.
- Apostolova, L. G., Akopyan, G. G., Partiali, N., Steiner, C. A., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., et al. (2007). Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(2), 91-97.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), 805-821.
- Ashford, J. W., & Schmitt, F. A. (2001). Modeling the time-course of Alzheimer dementia. *Current psychiatry reports*, 3(1), 20-28.
- Asplund, K., Jansson, L., & Norberg, A. (1995). Facial expressions of patients with dementia: a comparison of two methods of interpretation. *International Psychogeriatrics*, 7(4), 527-534.



- Babic, T. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(4), 558-558.
- Baciu, M. (2011). *Introduction à la Neuroanatomie Fonctionnelle*. Louvain la Neuve: De Boeck: Université
- Baddeley, A., Logie, R., Bressi, S., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A*, 38(4), 603-618.
- Baddeley, A. D., Emslie, H., Nimmo-Smith, I., & Thames Valley Test, C. (1994). *Doors and people: a test of visual and verbal recall and recognition. Manual*: Thames Valley Test Company.
- Barnes, J., Godbolt, A. K., Frost, C., Boyes, R. G., Jones, B. F., Scahill, R. I., et al. (2007). Atrophy rates of the cingulate gyrus and hippocampus in AD and FTLD. *Neurobiology of Aging*, 28(1), 20-28.
- Barnes, J., Whitwell, J. L., Frost, C., Josephs, K. A., Rossor, M., & Fox, N. C. (2006). Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Archives of Neurology*, 63(10), 1434-1439.
- Bartus, R. T. (2000). On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Experimental neurology*, 163(2), 495-529.
- Bartzokis, G., Beckson, M., Lu, P. H., Nuechterlein, K. H., Edwards, N., & Mintz, J. (2001). Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), 461-465.
- Basso, M., Yang, J., Warren, L., MacAvoy, M. G., Varma, P., Bronen, R. A., et al. (2006). Volumetry of amygdala and hippocampus and memory performance in Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, 146(3), 251-261.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 269(5227), 1115-1118.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in psychiatric outpatients. *Journal of personality assessment*, 67(3), 588-597.
- Bediou, B., Ryff, I., Mercier, B., Milliery, M., Henaff, M. A., D'Amato, T., et al. (2009). Impaired social cognition in mild Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22(2), 130-140.
- Bell, K. F., & Claudio-Cuello, A. (2006). Altered synaptic function in Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology*, 545(1), 11-21.
- Benoit, M., Andrieu, S., Lechowski, L., Gillette-Guyonnet, S., Robert, P. H., & Vellas, B. (2008). Apathy and depression in Alzheimer's disease are associated with functional deficit and psychotropic prescription. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(4), 409-414.
- Benoit, M., Clairet, S., Koulibaly, P. M., Darcourt, J., & Robert, P. H. (2004). Brain perfusion correlates of the apathy inventory dimensions of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(9), 864-869.
- Benoit, M., Robert, P., Staccini, P., Brocker, P., Guerin, O., Lechowshi, L., et al. (2005). One-year longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The REAL. FR Study. *The Journal of nutrition, health & aging*, 9(2), 95-99.
- Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d' Alzheimer et dans la démence fronto-temporale. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillessement*, 2, 181-189.
- Bierman, E. J., Comijs, H. C., Jonker, C., Scheltens, P., & Beekman, A. T. (2009). The effect of anxiety and depression on decline of memory function in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatric Association*, 21(6), 1142-1147.
- Bishop, S. J. (2008). Neural mechanisms underlying selective attention to threat. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 141-152.
- Bishop, S. J., Duncan, J., & Lawrence, A. D. (2004). State anxiety modulation of the amygdala response to unattended threat-related stimuli. *The Journal of neuroscience*, 24(46), 10364-10368.

- Blackford, J. U., Buckholtz, J. W., Avery, S. N., & Zald, D. H. (2010). A unique role for the human amygdala in novelty detection. *Neuroimage*, 50(3), 1188-1193.
- Blennow, K., Vanmechelen, E., & Hampel, H. (2001). CSF total tau, A $\beta$ 42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*, 24(1-3), 87-97.
- Bowers, D., Blonder, L. X., & Heilman, K. M. (1998). The Florida affect battery. *Center for Neuropsychological Studies, University of Florida*.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259.
- Braak, H., & Braak, E. (1997). Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 18(4), S85-S88.
- Braak, H., & Braak, E. (1998). Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission. Supplementum*, 53, 127.
- Braak, H., Coleman, P., Dickson, D., Duyckaerts, C., Gambetti, P., Hansen, L., et al. (1997). Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 18(4), S1-S2.
- Brabec, J., Rulseh, A., Hoyt, B., Vizek, M., Horinek, D., Hort, J., et al. (2010). Volumetry of the human amygdala - an anatomical study. *Psychiatry Research*, 182(1), 67-72.
- Brady, D. R., & Mufson, E. J. (1990). Amygdaloid pathology in Alzheimer's disease: qualitative and quantitative analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 1(1), 5-17.
- Brambilla, P., Harenski, K., Nicoletti, M., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., et al. (2003). MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, 37(4), 287-295.
- Brashear, H. R., Godec, M. S., & Carlsen, J. (1988). The distribution of neuritic plaques and acetylcholinesterase staining in the amygdala in Alzheimer's disease. *Neurology*, 38(11), 1694-1699.
- Breiter, H. C., Etcoff, N. L., Whalen, P. J., Kennedy, W. A., Rauch, S. L., Buckner, R. L., et al. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, 17(5), 875-887.
- Brierley, B., Shaw, P., & David, A. S. (2002). The human amygdala: a systematic review and meta-analysis of volumetric magnetic resonance imaging. *Brain Research Reviews*, 39(1), 84-105.
- Broca, P. (1878). Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: le grand lobe limbique. *Annual Review of Anthropology*, 1, 385-498.
- Brockhaus, H. (1938). Zur anatomie des mendeckerngebiete. *Journal of Psychology and Neurology*, 49, 1-36.
- Brosch, T., Pourtois, G., Sander, D., & Vuilleumier, P. (2011). Additive effects of emotional, endogenous, and exogenous attention: behavioral and electrophysiological evidence. *Neuropsychologia*, 49(7), 1779-1787.
- Brosch, T., Scherer, K. R., Grandjean, D., & Sander, D. (2013). The impact of emotion on perception, attention, memory, and decision-making. *Swiss Medical Weekly*, 143(w13786).
- Broster, L. S., Blonder, L. X., & Jiang, Y. (2012). Does emotional memory enhancement assist the memory-impaired? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 4(2).
- Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(Pt 9), 2455-2463.
- Bucks, R. S., & Radford, S. A. (2004). Emotion processing in Alzheimer's disease. *Aging & Mental Health*, 8(3), 222-232.
- Buée, L., Bussière, T., Buée-Scherrer, V., Delacourte, A., & Hof, P. R. (2000). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders1. *Brain Research Reviews*, 33(1), 95-130.
- Bunger, C., Jouvent, R., & Derouesne, C. (1996). Affective disturbances in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(9), 1066-1071.

- Burnham, H., & Hogervorst, E. (2004). Recognition of facial expressions of emotion by patients with dementia of the Alzheimer type. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18(1), 75-79.
- Burra, N., Hervais-Adelman, A., Kerzel, D., Tamietto, M., De Gelder, B., & Pegna, A. J. (2013). Amygdala activation for eye-contact despite complete cortical blindness. *Journal of Neuroscience*, *In press*.
- Burton, E. J., Karas, G., Paling, S. M., Barber, R., Williams, E. D., Ballard, C. G., et al. (2002). Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 17(2), 618-630.
- Burton, K. W., & Kaszniak, A. W. (2006). Emotional experience and facial expression in Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 13(3-4), 636-651.
- Cadieux, N. L., & Greve, K. W. (1997). Emotion processing in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3(5), 411-419.
- Calder, A. J., Keane, J., Lawrence, A. D., & Manes, F. (2004). Impaired recognition of anger following damage to the ventral striatum. *Brain*, 127(Pt 9), 1958-1969.
- Calder, A. J., Young, A. W., Rowland, D., Perrett, D. I., Hodges, J., & Etcoff, N. (1996). Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: Differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology*, 13(5), 699-745.
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Évocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux: Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica*, 90, 207-217.
- Carton, J. S., Kessler, E. A., & Pape, C. L. (1999). Nonverbal decoding skills and relationship well-being in adults. *Journal of Nonverbal Behavior*, 23(1), 91-100.
- Cavedo, E., Boccardi, M., Ganzola, R., Canu, E., Beltramello, A., Caltagirone, C., et al. (2011). Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. *Neurology*, 76(8), 727-733.
- Celone, K. A., Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., Miller, S. L., et al. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *The Journal of Neuroscience*, 26(40), 10222-10231.
- Chaby, L., & Narme, P. (2009). [Processing facial identity and emotional expression in normal aging and neurodegenerative diseases]. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillissement*, 7(1), 31-42.
- Chételat, G., & Baron, J. C. (2003). Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, 18(2), 525-541.
- Chételat, G., & Baron, J. C. (2003). Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, 18(2), 525-541.
- Chételat, G., Desgranges, B., & Eustache, F. (2006). [Brain profile of hypometabolism in early Alzheimer's disease: relationships with cognitive deficits and atrophy]. *Revue Neurologique (Paris)*, 162(10), 945-951.
- Chételat, G., Eustache, F., Viader, F., de la Sayette, V., Pélerin, A., Mézenge, F., et al. (2005). FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase*, 11(1), 14-25.
- Chow, N., Aarsland, D., Honarpisheh, H., Beyer, M. K., Somme, J. H., Elashoff, D., et al. (2012). Comparing hippocampal atrophy in Alzheimer's dementia and dementia with lewy bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(1), 44-50.
- Chupin, M., Hammers, A., Liu, R., Colliot, O., Burdett, J., Bardinnet, E., et al. (2009). Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. *Neuroimage*, 46(3), 749-761.
- Chupin, M., Mukuna-Bantumbakulu, A. R., Hasboun, D., Bardinnet, E., Baillet, S., Kinkingnéhun, S., et al. (2007). Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 34(3), 996-1019.

- Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., et al. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*, 305(3), 275-283.
- Clerx, L., Visser, P. J., Verhey, F., & Aalten, P. (2012). New MRI markers for Alzheimer's disease: a meta-analysis of diffusion tensor imaging and a comparison with medial temporal lobe measurements. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(2), 405-429.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155-159.
- Convit, A., McHugh, P., Wolf, O. T., de Leon, M. J., Bobinski, M., De Santi, S., et al. (1999). MRI volume of the amygdala: a reliable method allowing separation from the hippocampal formation. *Psychiatry Research*, 90(2), 113-123.
- Corsellis, J. A. N. (1970). *The limbic areas in Alzheimer's disease and in other conditions associated with dementia*. Paper presented at the Ciba Foundation Symposium-Alzheimer's Disease and Related Conditions.
- Coyette, F., Van der Linden, M., Wijns, C., Calicis, F., Agniel, A., Thomas-Antérion, C., et al. (2002). *Une épreuve de rappel libre/rappel indicé selon la procédure proposée par Grober and Buschke, 1987: Cadre théorique, Consignes, matériel, normes, et illustrations*. Marseille: Solal.
- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2002). Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia*, 40(8), 1196-1208.
- Critchley, H., Daly, E., Phillips, M., Brammer, M., Bullmore, E., Williams, S., et al. (2000). Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *Human Brain Mapping*, 9(2), 93-105.
- Crutch, S. J., Rossor, M. N., & Warrington, E. K. (2007). The quantitative assessment of apraxic deficits in Alzheimer's disease. *Cortex*, 43(7), 976-986.
- Cuenod, C. A., Denys, A., Michot, J. L., Jehenson, P., Forette, F., Kaplan, D., et al. (1993). Amygdala atrophy in Alzheimer's disease. An in vivo magnetic resonance imaging study. *Archives of Neurology*, 50(9), 941-945.
- Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48(5 Suppl 6), S10-16.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D., & Gornbein, J. (1994). The neuropsychiatric inventory. *Neurology*, 44(12), 2308-2308.
- Davis, M. (1997). Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(3), 382-402.
- De Cesarei, A., & Codispoti, M. (2013). Spatial frequencies and emotional perception. *Reviews in the Neurosciences*, 24(1), 89-104.
- de Gelder, B., van Honk, J., & Tamietto, M. (2011). Emotion in the brain: of low roads, high roads and roads less travelled. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(7), 425-425.
- De Santi, S., de Leon, M. J., Rusinek, H., Convit, A., Tarshish, C. Y., Roche, A., et al. (2001). Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiology of Aging*, 22(4), 529-539.
- Delacourte, A., David, J., Sergeant, N., Buee, L., Wattez, A., Vermersch, P., et al. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(6), 1158-1158.
- Deltour, J. (1993). Echelle de vocabulaire de Mill Hill de JC Raven. Adaptation française et normes européennes du Mill Hill et du Standard Progressive Matrices de Raven (PM38): Braine-le-Château: Editions l'application des techniques modernes.
- den Heijer, T., Geerlings, M. I., Hoebeek, F. E., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. (2006). Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Archives of General Psychiatry*, 63(1), 57.
- Derouesné, C., Baudouin-Madec, V., & Lacomblez, L. (2001a). Apathie et émoussement affectif: actualité et ambiguïtés des concepts. *Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale*, 5(46), 5-11.

- Derouesné, C., Piquard, A., Thibault, S., Baudouin-Madec, V., & Lacomblez, L. (2001b). [Noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. A study of 150 community-dwelling patients using a questionnaire completed by the caregiver]. *Revue Neurologique (Paris)*, 157(2), 162-177.
- Desgranges, B., Chetelat, G., & Eustache, F. (2004). [Brain substrates of episodic memory disorders in Alzheimer's disease]. *Revue neurologique*, 160(4 Pt 2), S44.
- Desikan, R. S., Cabral, H. J., Hess, C. P., Dillon, W. P., Glastonbury, C. M., Weiner, M. W., et al. (2009). Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 132(Pt 8), 2048-2057.
- Devanand, D. P., Bansal, R., Liu, J., Hao, X., Pradhaban, G., & Peterson, B. S. (2012). MRI hippocampal and entorhinal cortex mapping in predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 60(3), 1622-1629.
- Devanand, D. P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., et al. (2007). Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 68(11), 828-836.
- Deweert, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., et al. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58(5), 590-597.
- Dickerson, B. C., Feczko, E., Augustinack, J. C., Pacheco, J., Morris, J. C., Fischl, B., et al. (2009). Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area. *Neurobiology of aging*, 30(3), 432-440.
- Dickerson, B. C., Goncharova, I., Sullivan, M. P., Forchetti, C., Wilson, R. S., Bennett, D. A., et al. (2001). MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 22(5), 747-754.
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Bates, J. F., Atiya, M., Killiany, R. J., Greve, D. N., et al. (2004). Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 56(1), 27-35.
- Dickie, E. W., & Armony, J. L. (2008). Amygdala responses to unattended fearful faces: Interaction between sex and trait anxiety. *Psychiatry Research*, 162(1), 51-57.
- Dougall, N. J., Bruggink, S., & Ebmeier, K. P. (2004). Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(6), 554-570.
- Drago, V., Foster, P. S., Chaneil, L., Rembisz, J., Meador, K., Finney, G., et al. (2010). Emotional indifference in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(2), 236-242.
- DSM-IV. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed.* Washington: DC: American Psychiatric Association.
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*, 3(4), 246-248.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., et al. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127.
- Dubois, B., Picard, G., & Sarazin, M. (2009). Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(2), 135-139.
- Dudley, R., O'Brien, J., Barnett, N., McGuckin, L., & Britton, P. (2002). Distinguishing depression from dementia in later life: a pilot study employing the Emotional Stroop task. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(1), 48-53.
- Duffau, H., Gatignol, P., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2009). Is the left uncinate fasciculus essential for language? *Journal of neurology*, 256(3), 382-389.
- Ebeling, U., & von Cramon, D. (1992). Topography of the uncinate fascicle and adjacent temporal fiber tracts. *Acta Neurochirurgica*, 115(3-4), 143-148.
- Eckert, M. A., Tenforde, A., Galaburda, A. M., Bellugi, U., Korenberg, J. R., Mills, D., et al. (2006). To modulate or not to modulate: differing results in uniquely shaped Williams syndrome brains. *Neuroimage*, 32(3), 1001-1007.

- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1978). *Facial action coding system: A technique for the measurement of facial movement*. Palo Alto (Vol. 12).
- Ekman, P., Friesen, W. V., & Ellsworth, P. (1982). *Emotion in the human face*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Ekman, P., Friesen, W. V., & O'Sullivan, M. (1988). Smiles when lying. *Journal of personality and social psychology*, 54(3), 414.
- Ekman, P., & O'Sullivan, M. (2006). From flawed self-assessment to blatant whoppers: the utility of voluntary and involuntary behavior in detecting deception. *Behavioral Sciences & the Law*, 24(5), 673-686.
- El Haj, M., Fasotti, L., & Allain, P. (2012a). The involuntary nature of music-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Consciousness and cognition: An International Journal*, 21(1), 238-246.
- El Haj, M., Postal, V., & Allain, P. (2012b). Music enhances autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Educational Gerontology*, 38(1), 30-41.
- Esposito, F., Rochat, L., Van der Linden, A. C., Lekeu, F., Quittre, A., Charnallet, A., et al. (2010). Apathy and executive dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 24(2), 131-137.
- Etkin, A., Klemenhagen, K. C., Dudman, J. T., Rogan, M. T., Hen, R., Kandel, E. R., et al. (2004). Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron*, 44(6), 1043-1055.
- Fagan, A. M., Shaw, L. M., Xiong, C., Vanderstichele, H., Mintun, M. A., Trojanowski, J. Q., et al. (2011). Comparison of analytical platforms for cerebrospinal fluid measures of {beta}-amyloid 1-42, total tau, and P-tau181 for identifying Alzheimer disease amyloid plaque pathology. *Archives of Neurology*, 68(9), 1137.
- Fales, C. L., Barch, D. M., Rundle, M. M., Mintun, M. A., Snyder, A. Z., Cohen, J. D., et al. (2008). Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biology Psychiatry*, 63(4), 377-384.
- Feinstein, J. S., Buzza, C., Hurlemann, R., Follmer, R. L., Dahdaleh, N. S., Coryell, W. H., et al. (2013). Fear and panic in humans with bilateral amygdala damage. *Nature Neuroscience*, 16(3), 270-272.
- Fernandez-Duque, D., & Black, S. E. (2005). Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 43(11), 1673-1687.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., et al. (2006). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, 366(9503), 2112-2117.
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Salat, D. H., et al. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11-22.
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1993). A two-year longitudinal study of cognitive function in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 6(2), 84-96.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Fouquet, M., Villain, N., Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2007). Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 5(4), 269-279.
- Freedman, M., Binns, M. A., Black, S. E., Murphy, C., & Stuss, D. T. (2013). Theory of Mind and Recognition of Facial Emotion in Dementia: Challenge to Current Concepts. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27(1), 56-61.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2(4), 189-210.
- Fujie, S., Namiki, C., Nishi, H., Yamada, M., Miyata, J., Sakata, D., et al. (2008). The role of the uncinate fasciculus in memory and emotional recognition in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(5), 432-439.

- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., et al. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34(6), 418-432.
- Gallez, C. (2005). Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. N : 2454.
- Galluzzi, S., Testa, C., Boccardi, M., Bresciani, L., Benussi, L., Ghidoni, R., et al. (2009). The Italian Brain Normative Archive of structural MR scans: norms for medial temporal atrophy and white matter lesions. *Aging Clinical and Experimental Research*, 21(4-5), 266-276.
- Galton, C. J., Patterson, K., Xuereb, J. H., & Hodges, J. R. (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123(3), 484-498.
- Geula, C., & Mesulam, M. M. (1996). Systematic regional variations in the loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 6(2), 165-177.
- Geuze, E., Vermetten, E., & Bremner, J. D. (2005). MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. Review of methodologies currently employed. *Molecular Psychiatry*, 10(2), 147-159.
- Gilbert, T. H. (2012). Amygdalar Models of Neurological and Neuropsychiatric Disorders. In B. Ferry (Ed.), *The Amygdala - A Discrete Multitasking Manager* (pp. 285-302): CC BY.
- Gilley, D. W. (1993). Behavioral and affective disturbances in Alzheimer's disease. *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*, 112-137.
- Gilley, D. W., Whalen, M. E., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. (1991). Hallucinations and associated factors in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*.
- Giuliani, N. R., Calhoun, V. D., Pearlson, G. D., Francis, A., & Buchanan, R. W. (2005). Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 74(2-3), 135-147.
- Glenner, G. G., & Wong, C. W. (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and biophysical research communications*, 120(3), 885-890.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14(1 Pt 1), 21-36.
- Good, C. D., Scahill, R. I., Fox, N. C., Ashburner, J., Friston, K. J., Chan, D., et al. (2002). Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage*, 17(1), 29-46.
- Goodkind, M. S., Gyurak, A., McCarthy, M., Miller, B. L., & Levenson, R. W. (2010). Emotion regulation deficits in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 25(1), 30-37.
- Goodkind, M. S., Sollberger, M., Gyurak, A., Rosen, H. J., Rankin, K. P., Miller, B., et al. (2011). Tracking emotional valence: the role of the orbitofrontal cortex. *Human Brain Mapping*, 33(4), 753-762.
- Gosselin, F., & Schyns, P. G. (2001). Bubbles: a technique to reveal the use of information in recognition tasks. *Vision Research*, 41(17), 2261-2271.
- Goudour, A., Samson, S., Bakchine, S., & Ehrlé, N. (2011). Agnosic or semantic impairment in very mild Alzheimer's disease? *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 18(2), 230-253.
- Gousias, I. S., Rueckert, D., Heckemann, R. A., Dyet, L. E., Boardman, J. P., Edwards, A. D., et al. (2008). Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest. *Neuroimage*, 40(2), 672-684.
- Grady, C. L., Furey, M. L., Pietrini, P., Horwitz, B., & Rapoport, S. I. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(Pt 4), 739-756.
- Grandjean, D., & Scherer, K. R. (2008). Unpacking the cognitive architecture of emotion processes. *Emotion*, 8(3), 341-351.
- Grieve, S. M., Clark, C. R., Williams, L. M., Peduto, A. J., & Gordon, E. (2005). Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Human Brain Mapping*, 25(4), 391-401.

- Grill-Spector, K., Knouf, N., & Kanwisher, N. (2004). The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nature Neuroscience*, 7(5), 555-562.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13-36.
- Grünthal, E. (1926). Über die Alzheimersche krankheit-Eine histopathologische studie. *Zeitschrift Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 101, 128-157.
- Gschwind, M., Pourtois, G., Schwartz, S., Van De Ville, D., & Vuilleumier, P. (2012a). White-Matter Connectivity between Face-Responsive Regions in the Human Brain. *Cerebral Cortex*, 22(7), 1564-1576.
- Gschwind, M., Pourtois, G., Schwartz, S., Van De Ville, D., & Vuilleumier, P. (2012b). White-matter connectivity between face-responsive regions in the human brain. *Cerebral Cortex*, 22(7), 1564-1576.
- Guaita, A., Malnati, M., Vaccaro, R., Pezzati, R., Marcionetti, J., Vitali, S. F., et al. (2009). Impaired facial emotion recognition and preserved reactivity to facial expressions in people with severe dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 49 Suppl 1, 135-146.
- Gunning-Dixon, F. M., Gur, R. C., Perkins, A. C., Schroeder, L., Turner, T., Turetsky, B. I., et al. (2003). Age-related differences in brain activation during emotional face processing. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 285-295.
- Gyurak, A., Goodkind, M. S., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Levenson, R. W. (2012). Executive functions and the down-regulation and up-regulation of emotion. *Cognition & Emotion*, 26(1), 103-118.
- Gyurak, A., Goodkind, M. S., Madan, A., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Levenson, R. W. (2009). Do tests of executive functioning predict ability to downregulate emotions spontaneously and when instructed to suppress? *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 9(2), 144-152.
- Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(9), 394-400.
- Hamann, S. (2012a). Mapping discrete and dimensional emotions onto the brain: controversies and consensus. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(9), 458-466.
- Hamann, S. (2012b). What can neuroimaging meta-analyses really tell us about the nature of emotion? *Behavioral and Brain Sciences*, 35(03), 150-152.
- Hamann, S., Monarch, E. S., & Goldstein, F. C. (2002a). Impaired fear conditioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 40(8), 1187-1195.
- Hamann, S. B., Cahill, L., McGaugh, J. L., & Squire, L. R. (1997). Intact enhancement of declarative memory for emotional material in amnesia. *Learning & Memory*, 4(3), 301-309.
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Hoffman, J. M., & Kilts, C. D. (2002b). Ecstasy and agony: activation of the human amygdala in positive and negative emotion. *Psychol Sci*, 13(2), 135-141.
- Hammers, A., Allom, R., Koepp, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., et al. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Human Brain Mapping*, 19(4), 224-247.
- Hempel, H., Teipel, S. J., Bayer, W., Alexander, G. E., Schwarz, R., Schapiro, M. B., et al. (2002). Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 194(1), 15-19.
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K., & Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *The Lancet Neurology*, 5(3), 228-234.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185.
- Hargrave, R., Maddock, R. J., & Stone, V. (2002). Impaired recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 14(1), 64-71.



- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., & Weinberger, D. R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry*, 53(6), 494-501.
- Harwood, Barker, W. W., Ownby, R. L., & Duara, R. (2000). Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(5), 393-400.
- Harwood, D. G., Ownby, R. L., Barker, W. W., & Duara, R. (1998). The factor structure of the Cornell Scale for Depression in Dementia among probable Alzheimer's disease patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(3), 212.
- Hattori, H., Yoshiyama, K., Miura, R., & Fujie, S. (2010). Clinical psychological tests useful for differentiating depressive state with Alzheimer's disease from major depression of the elderly. *Psychogeriatrics*, 10(1), 29-33.
- Heaton, R. K. (1993). *Wisconsin card sorting test manual*. Florida: Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Heckemann, R. A., Hajnal, J. V., Aljabar, P., Rueckert, D., & Hammers, A. (2006). Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion. *Neuroimage*, 33(1), 115-126.
- Heckemann, R. A., Keihaninejad, S., Aljabar, P., Gray, K. R., Nielsen, C., Rueckert, D., et al. (2011). Automatic morphometry in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 56(4), 2024-2037.
- Heckemann, R. A., Keihaninejad, S., Aljabar, P., Rueckert, D., Hajnal, J. V., & Hammers, A. (2010). Improving intersubject image registration using tissue-class information benefits robustness and accuracy of multi-atlas based anatomical segmentation. *Neuroimage*, 51(1), 221-227.
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42(9), 1212-1222.
- Henry, J. D., Rendell, P. G., Scicluna, A., Jackson, M., & Phillips, L. H. (2009). Emotion experience, expression, and regulation in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 24(1), 252-257.
- Henry, J. D., Ruffman, T., McDonald, S., O'Leary, M. A., Phillips, L. H., Brodaty, H., et al. (2008). Recognition of disgust is selectively preserved in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(5), 1363-1370.
- Hensel, A., Wolf, H., Dieterlen, T., Riedel-Heller, S., Arendt, T., & Gertz, H. J. (2005). Morphometry of the amygdala in patients with questionable dementia and mild dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 238(1-2), 71-74.
- Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J. C., Holthoff, V., Frolich, L., et al. (2002). Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, 17(1), 302-316.
- Herzog, A. G., & Kemper, T. L. (1980). Amygdaloid changes in aging and dementia. *Archives of Neurology*, 37(10), 625-629.
- Hoefer, M., Allison, S. C., Schauer, G. F., Neuhaus, J. M., Hall, J., Dang, J. N., et al. (2008). Fear conditioning in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Brain*, 131(Pt 6), 1646-1657.
- Holthoff, V. A., Beuthien-Baumann, B., Kalbe, E., Lüdecke, S., Lenz, O., Zündorf, G., et al. (2005). Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biological Psychiatry*, 57(4), 412-421.
- Hopper, M. W., & Vogel, F. S. (1976). The limbic system in Alzheimer's disease. A neuropathologic investigation. *The American Journal of Pathology*, 85(1), 1.
- Horinek, D., Petrovicky, P., Hort, J., Krasensky, J., Brabec, J., Bojar, M., et al. (2006). Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: an MRI analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(1), 40-45.
- Horinek, D., Varjassyova, A., & Hort, J. (2007). Magnetic resonance analysis of amygdalar volume in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(3), 273-277.

- Horley, K., Reid, A., & Burnham, D. (2010). Emotional prosody perception and production in dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 53(5), 1132-1146.
- Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., O'Doherty, J., Bullock, P. R., et al. (2003). Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126(7), 1691.
- Hornak, J., Rolls, E. T., & Wade, D. (1996). Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 34(4), 247-261.
- Huang, C., Wahlund, L. O., Svensson, L., Winblad, B., & Julin, P. (2002). Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurology*, 2, 9.
- Isaacowitz, D. M., Lockenhoff, C. E., Lane, R. D., Wright, R., Sechrest, L., Riedel, R., et al. (2007). Age differences in recognition of emotion in lexical stimuli and facial expressions. *Psychology and Aging*, 22(1), 147-159.
- Jack, C. R. (1994). MRI-based hippocampal volume measurements in epilepsy. *Epilepsia*, 35 Suppl 6, S21-29.
- Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., et al. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7), 1397-1403.
- Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Tangalos, E. G., et al. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 49(3), 786-794.
- Jack, C. R., Theodore, W. H., Cook, M., & McCarthy, G. (1995). MRI-based hippocampal volumetrics: data acquisition, normal ranges, and optimal protocol. *Magnetic Resonance Imaging*, 13(8), 1057-1064.
- Jack, C. R. J., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., et al. (2011a). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 257-262.
- Jack, C. R. J., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., et al. (2011b). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 257.
- Jack, C. R. J., Shiung, M. M., Gunter, J. L., O'Brien, P. C., Weigand, S. D., Knopman, D. S., et al. (2004). Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 62(4), 591-600.
- Jagust, W., Landau, S., Shaw, L., Trojanowski, J., Koeppe, R., Reiman, E., et al. (2009). Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology*, 73(15), 1193-1199.
- Jellinger, K. (1998). The neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. *Journal of neural transmission. Supplementum*, 53, 97.
- Jin, K., Peel, A. L., Mao, X. O., Xie, L., Cottrell, B. A., Henshall, D. C., et al. (2004). Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 101(1), 343-347.
- Kalpouzos, G., Chetelat, G., Baron, J. C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., et al. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*, 30(1), 112-124.
- Kantarci, K., & Jack, C. R., Jr. (2003). Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clinics of North America*, 13(2), 197-209.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of Neuroscience*, 17(11), 4302-4311.

- Katzman, R. (1976). The prevalence and malignancy of Alzheimer disease: a major killer. *Archives of Neurology*, 33(4), 217.
- Kavcic, V., & Duffy, C. J. (2003). Attentional dynamics and visual perception: mechanisms of spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Brain*, 126(5), 1173-1181.
- Keightley, M. L., Chiew, K. S., Winocur, G., & Grady, C. L. (2007). Age-related differences in brain activity underlying identification of emotional expressions in faces. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2(4), 292-302.
- Kennedy, K. M., Erickson, K. I., Rodrigue, K. M., Voss, M. W., Colcombe, S. J., Kramer, A. F., et al. (2009). Age-related differences in regional brain volumes: a comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. *Neurobiology of Aging*, 30(10), 1657-1676.
- Kessels, R. P., Meulenbroek, O., Fernandez, G., & Olde Rikkert, M. G. (2010). Spatial working memory in aging and mild cognitive impairment: Effects of task load and contextual cueing. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 17(5), 556-574.
- Kier, E. L., Staib, L. H., Davis, L. M., & Bronen, R. A. (2004). MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *American Journal of Neuroradiology*, 25(5), 677-691.
- Killiany, R. J., Moss, M. B., Albert, M. S., Sandor, T., Tieman, J., & Jolesz, F. (1993). Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 50(9), 949-954.
- Kim, M. J., & Whalen, P. J. (2009). The structural integrity of an amygdala-prefrontal pathway predicts trait anxiety. *The Journal of Neuroscience*, 29(37), 11614-11618.
- Kipps, C. M., Nestor, P. J., Acosta-Cabronero, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2009). Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain*, 132(3), 592-603.
- Kittler, J., Hatef, M., Duin, R. P. W., & Matas, J. (1998). On combining classifiers. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 20(3), 226-239.
- Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B. A., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M. C., et al. (2009). Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage*, 46(3), 786-802.
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., et al. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, 55(3), 306-319.
- Knafo, S. (2012). Amygdala in Alzheimer's Disease. In B. Ferry (Ed.), *The Amygdala - A Discrete Multitasking Manager* (pp. 375-384): CC BY.
- Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., et al. (2001). Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology*, 56(9), 1143-1153.
- Koff, E., Zaitchik, D., Montepare, J., & Albert, M. S. (1999). Emotion processing in the visual and auditory domains by patients with Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(1), 32-40.
- Kohler, C. G., Hoffman, L. J., Eastman, L. B., Healey, K., & Moberg, P. J. (2011). Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry research*, 188(3), 303-309.
- Konrad, C., Ukas, T., Nebel, C., Arolt, V., Toga, A. W., & Narr, K. L. (2009). Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images--an overview of current segmentation protocols. *Neuroimage*, 47(4), 1185-1195.
- Korb, S., & Delplanque, S. (2013). Electromyographie (EMG). In Dunod (Ed.), *Electrophysiologie de la cognition: Psycho Sup*.
- Kotter, R., & Stephan, K. E. (1997). Useless or helpful? The "limbic system" concept. *Reviews in the Neurosciences*, 8(2), 139-145.

- Kovacevic, S., Rafii, M. S., & Brewer, J. B. (2009). High-throughput, fully automated volumetry for prediction of MMSE and CDR decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(2), 139-145.
- Krasuski, J. S., Alexander, G. E., Horwitz, B., Daly, E. M., Murphy, D. G., Rapoport, S. I., et al. (1998). Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biological Psychiatry*, 43(1), 60-68.
- Kringelbach, M. L., & Berridge, K. C. (2009). Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(11), 479-487.
- Krolak-Salmon, P., Henaff, M. A., Vighetto, A., Bertrand, O., & Mauguiere, F. (2004). Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex: a depth electrode ERP study in human. *Neuron*, 42(4), 665-676.
- Kromer Vogt, L. J., Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., & Damasio, A. R. (1990). Pathological alterations in the amygdala in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 37(2), 377-385.
- Kubicki, M., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Kasai, K., Kikinis, R., et al. (2002). Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage*, 17(4), 1711-1719.
- Kumfor, F., Irish, M., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2013). Discrete Neural Correlates for the Recognition of Negative Emotions: Insights from Frontotemporal Dementia. *PLoS One*, 8(6), e67457.
- Kumfor, F., & Piguet, O. (2012). Disturbance of emotion processing in frontotemporal dementia: A synthesis of cognitive and neuroimaging findings. *Neuropsychology review*, 22(3), 280-297.
- Kumfor, F., & Piguet, O. (2013). Emotion recognition in the dementias: Brain correlates and patient implications. *Neurodegenerative Disease Management*, 3(3), 277-288.
- Laakso, M. P., Partanen, K., Lehtovirta, M., Hallikainen, M., Hanninen, T., Vainio, P., et al. (1995a). MRI of amygdala fails to diagnose early Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 6(17), 2414-2418.
- Laakso, M. P., Soininen, H., Partanen, K., Helkala, E. L., Hartikainen, P., Vainio, P., et al. (1995b). Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *Journal of Neural Transmission. Parkinsons Disease and Dementia Section*, 9(1), 73-86.
- LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 54-64.
- LaBar, K. S., Crupain, M. J., Voyvodic, J. T., & McCarthy, G. (2003). Dynamic perception of facial affect and identity in the human brain. *Cerebral Cortex*, 13(10), 1023-1033.
- LaBar, K. S., Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*, 20(5), 937-945.
- LaBar, K. S., LeDoux, J. E., Spencer, D. D., & Phelps, E. A. (1995). Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *The Journal of Neuroscience*, 15(10), 6846-6855.
- LaBar, K. S., Mesulam, M., Gitelman, D. R., & Weintraub, S. (2000). Emotional curiosity: modulation of visuospatial attention by arousal is preserved in aging and early-stage Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38(13), 1734-1740.
- LaBar, K. S., & Warren, L. H. (2009). Methodological Approaches to Studying the Human Amygdala. In P. Whalen, J. and Phelps, E., A. (Ed.), *The Human Amygdala* (pp. 155-176). New-York: The Guilford Press.
- Lamar, M., & Resnick, S. M. (2004). Aging and prefrontal functions: dissociating orbitofrontal and dorsolateral abilities. *Neurobiology of Aging*, 25(4), 553-558.
- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., et al. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*, 10(3), 120-131.

- Landre, L., Sava, A. A., Krainik, A., Lamalle, L., Krolak-Salmon, P., & Chainay, H. (2013). Effects of Emotionally-Rated Material on Visual Memory in Alzheimer's Disease in Relation to Medial Temporal Atrophy. *Journal of Alzheimers Disease*, in press.
- Lang, P. J. (1980). *Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: Computer applications*. Ablex J. Sidowski, H. Johnson & T. Williams.
- Lavenex, I., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H., & Van der Linden, M. (1999). Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13(2), 96-101.
- LeDoux, J. E. (1996). *The emotional brain*. New York: Simon & Schuster.
- LeDoux, J. E., & Schiller, D. (2009). The Human Amygdala: Insights from other animals. In P. Whalen, J. and Phelps, E., A. (Ed.), *The Human Amygdala* (pp. 43-60). New-York: The Guilford Press.
- Lehéricy, S., Baulac, M., Chiras, J., Pierot, L., Martin, N., Pillon, B., et al. (1994). Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology*, 15(5), 929-937.
- Lehéricy, S., & Marsault, C. (2005). Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer: l'apport de l'imagerie cérébrale structurale. In A. M. Ergis, M. C. Gély-Nargeot & M. Van der Linden (Eds.), *Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer* (pp. 323-356). Marseille: Solal.
- Lench, H. C., Bench, S. W., & Flores, S. A. (2013). Searching for evidence, not a war: Reply to Lindquist, Siegel, Quigley, and Barrett (2013). *Psychological bulletin*, 139(1), 264-268.
- Lench, H. C., Flores, S. A., & Bench, S. W. (2011). Discrete emotions predict changes in cognition, judgment, experience, behavior, and physiology: a meta-analysis of experimental emotion elicitation. *Psychological bulletin*, 137(5), 834-855.
- Levesque, J., Joanette, Y., Mensour, B., Beaudoin, G., Leroux, J. M., Bourgouin, P., et al. (2003). Neural correlates of sad feelings in healthy girls. *Neuroscience*, 121(3), 545-551.
- Lichtenstein-Vidne, L., Henik, A., & Safadi, Z. (2012). Task relevance modulates processing of distracting emotional stimuli. *Cognition & Emotion*, 26(1), 42-52.
- Lindberg, O., Walterfang, M., Looi, J. C., Malykhin, N., Ostberg, P., Zandbelt, B., et al. (2012a). Hippocampal shape analysis in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration subtypes. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30(2), 355-365.
- Lindberg, O., Walterfang, M., Looi, J. C., Malykhin, N., Ostberg, P., Zandbelt, B., et al. (2012b). Hippocampal shape analysis in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration subtypes. *Journal of Alzheimers Disease*, 30(2), 355-365.
- Lindquist, Wager, T. D., Kober, H., Bliss-Moreau, E., & Barrett, L. F. (2011). The brain basis of emotion: A meta-analytic review. *Behavioral and Brain Sciences*, 35(3), 121-143.
- Lindquist, K. A., Siegel, E. H., Quigley, K. S., & Barrett, L. F. (2013). The hundred-year emotion war: are emotions natural kinds or psychological constructions? Comment on Lench, Flores, and Bench (2011). *Psychological bulletin*, 139(1), 255-263.
- Liu, Y., Paajanen, T., Zhang, Y., Westman, E., Wahlund, L. O., Simmons, A., et al. (2010). Analysis of regional MRI volumes and thicknesses as predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 31(8), 1375-1385.
- Liu, Y., Wang, K., Yu, C., He, Y., Zhou, Y., Liang, M., et al. (2008). Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia*, 46(6), 1648-1656.
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Sweet, R. A., Klunk, W., Kaufer, D. I., Saxton, J., et al. (2003). Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(3), 346-353.
- Lundqvist, D., Flykt, A., & Ohman, A. (1998). *The averaged Karolinska Directed Emotional Faces*. Department of Neurosciences, Karolinska Hospital: Stockholm, Swede.
- Lyketsos, C. G., Steele, C., Baker, L., Galik, E., Kopunek, S., Steinberg, M., et al. (1997). Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(4), 556-561.

- Machado, S., Cunha, M., Minc, D., Portella, C. E., Velasques, B., Basile, L. F., et al. (2009). Alzheimer's disease and implicit memory. *Archives of Neuropsychiatry*, 67(2A), 334-342.
- Maclean, P. D. (1952). Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 4, 407-418.
- Magai, C., Cohen, C., Gomberg, D., Malatesta, C., & Culver, C. (1996). Emotional expression during mid- to late-stage dementia. *International Psychogeriatrics*, 8(3), 383-395.
- Mahanand, B. S., Suresh, S., Sundararajan, N., & Aswatha Kumar, M. (2012). Identification of brain regions responsible for Alzheimer's disease using a Self-adaptive Resource Allocation Network. *Neural Netw*, 32, 313-322.
- Malamud, N. (1972). Neuropathology of organic brain syndromes associated with aging. *Aging and the brain*, 3, 63-87.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19(3), 1233-1239.
- Maratos, F. A., Mogg, K., Bradley, B. P., Rippon, G., & Senior, C. (2009). Coarse threat images reveal theta oscillations in the amygdala: a magnetoencephalography study. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, 9(2), 133-143.
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 897-931.
- Marin, D. B., Green, C. R., Schmeidler, J., Harvey, P. D., Lawlor, B. A., Ryan, T. M., et al. (1997). Noncognitive disturbances in Alzheimer's disease: frequency, longitudinal course, and relationship to cognitive symptoms. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(11), 1331.
- Markesbery, W. R., Schmitt, F. A., Kryscio, R. J., Davis, D. G., Smith, C. D., & Wekstein, D. R. (2006). Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 63(1), 38-46.
- Marshall, G. A., Monserratt, L., Harwood, D., Mandelkern, M., Cummings, J. L., & Sultzer, D. L. (2007). Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 64(7), 1015-1020.
- Martin, A., & Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*, 19(1), 124-141.
- Martinez-Castillo, E., Arrazola, J., Fernandez, A., Maestu, F., & Ortiz, T. (2001). [Atrophy of the amygdala complex and neuropsychiatric expression of Alzheimer s disease]. *Revue Neurologique*, 33(5), 477-482.
- Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., & Pfefferbaum, A. (1993). Correction for head size in brain-imaging measurements. *Psychiatry Research*, 50(2), 121-139.
- Mattis, S. (1988). *Dementia rating scale (DRS)*: Odessa, FL: Psychological Assessment.
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., et al. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 302(4), 385-393.
- Mauri, M., Sibilla, L., Bono, G., Carlesimo, G. A., Sinforiani, E., & Martelli, A. (1998). The role of morpho-volumetric and memory correlations in the diagnosis of early Alzheimer dementia. *Journal of Neurology*, 245(8), 525-530.
- McCade, D., Savage, G., & Naismith, S. L. (2011). Review of emotion recognition in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 32(4), 257-266.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 1-28.
- McKeith, I., & Cummings, J. (2005). Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *The Lancet Neurology*, 4(11), 735-742.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.

- McKhann, G., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 263-269.
- McLellan, T., Johnston, L., Dalrymple Alford, J., & Porter, R. (2008). The recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease: a review of findings. *Acta Neuropsychiatrica*, 20(5), 236-250.
- McShane, R., Cohen-Mansfield, J., & Werner, P. (2000). *Maladie d'Alzheimer : recherche et pratique clinique (vol. 3)*. Paris: Serdi.
- Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., & Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46(1), 130-135.
- Mega, M. S., Lee, L., Dinov, I. D., Mishkin, F., Toga, A. W., & Cummings, J. L. (2000). Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(2), 167-171.
- Migneco, O., Benoit, M., Koulibaly, P. M., Dygai, I., Bertogliati, C., Desvignes, P., et al. (2001). Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *Neuroimage*, 13(5), 896-902.
- Miller, S. L., Fenstermacher, E., Bates, J., Blacker, D., Sperling, R. A., & Dickerson, B. C. (2008). Hippocampal activation in adults with mild cognitive impairment predicts subsequent cognitive decline. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(6), 630-635.
- Mioshi, E., Kipps, C. M., Dawson, K., Mitchell, J., Graham, A., & Hodges, J. R. (2007). Activities of daily living in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 68(24), 2077-2084.
- Mizuno, K., Wakai, M., Takeda, A., & Sobue, G. (2000). Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease: an MRI volumetric and memory assessment study. *Journal of the Neurological Sciences*, 173(1), 18-24.
- Mograbi, D. C., Brown, R. G., & Morris, R. G. (2012a). Emotional reactivity to film material in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(5-6), 351-359.
- Mograbi, D. C., Brown, R. G., Salas, C., & Morris, R. G. (2012b). Emotional reactivity and awareness of task performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 50(8), 2075-2084.
- Morawetz, C., Baudewig, J., Treue, S., & Dechent, P. (2011). Effects of spatial frequency and location of fearful faces on human amygdala activity. *Brain Research*, 1371, 87-99.
- Mori, E., Ikeda, M., Hirono, N., Kitagaki, H., Imamura, T., & Shimomura, T. (1999). Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 156(2), 216-222.
- Mori, E., Yoneda, Y., Yamashita, H., Hirono, N., Ikeda, M., & Yamadori, A. (1997). Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: an MRI volumetric study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 63(2), 214-221.
- Morris, J. S., Ohman, A., & Dolan, R. J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 393(6684), 467-470.
- Mouiha, A., & Duchesne, S. (2011). Multi-decade hippocampal and amygdala volume analysis: equal variability and limited age effect. *Neuroscience Letters*, 499(2), 93-98.
- Mu, Q., Xie, J., Wen, Z., Weng, Y., & Shuyun, Z. (1999). A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age. *American Journal of Neuroradiology*, 20(2), 207-211.
- Murphy, F. C., Nimmo-Smith, I., & Lawrence, A. D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(3), 207-233.
- Murty, V. P., Ritchey, M., Adcock, R. A., & LaBar, K. S. (2010). fMRI studies of successful emotional memory encoding: A quantitative meta-analysis. *Neuropsychologia*, 48(12), 3459-3469.
- Nash, S., Henry, J. D., McDonald, S., Martin, I., Brodaty, H., & Peek-O'Leary, M. A. (2007). Cognitive disinhibition and socioemotional functioning in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(6), 1060-1064.
- Nicolas, S., Guillery-Girard, B., & Eustache, F. (2007). *Les maladies de la mémoire*: In press.

- Niemann, K., Hammers, A., Coenen, V. A., Thron, A., & Klosterkötter, J. (2000). Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Research*, 99(2), 93.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(5), 242-249.
- Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D., et al. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23(2), 483-499.
- Ogawa, S., Menon, R. S., Tank, D. W., Kim, S. G., Merkle, H., Ellermann, J. M., et al. (1993). Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophysical Journal*, 64(3), 803-812.
- Ogrocki, P. K., Hills, A. C., & Strauss, M. E. (2000). Visual exploration of facial emotion by healthy older adults and patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 13(4), 271-278.
- Ohman, A. (2005). The role of the amygdala in human fear: automatic detection of threat. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 953-958.
- Ohman, A., & Mineka, S. (2001). Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological Reviews*, 108(3), 483-522.
- Ollat, H. (2008). La maladie d'Alzheimer et son diagnostic pré-démence. *Neuropsychiatrie: Tendances et Débats*, 35, 33-42.
- Osinsky, R., Gebhardt, H., Alexander, N., & Hennig, J. (2012). Trait anxiety and the dynamics of attentional control. *Biological Psychology*, 89(1), 252-259.
- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., & Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 530.
- Pantel, J., Schroder, J., Essig, M., Popp, D., Dech, H., Knopp, M. V., et al. (1997). Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia. *Journal of Affective Disorders*, 42(1), 69-83.
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 38, 725-743.
- Pariente, J., Cole, S., Henson, R., Clare, L., Kennedy, A., Rossor, M., et al. (2005). Alzheimer's patients engage an alternative network during a memory task. *Annals of Neurology*, 58(6), 870-879.
- Parra, M. A., Abrahams, S., Fabi, K., Logie, R., Luzzi, S., & Della Sala, S. (2009). Short-term memory binding deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(4), 1057-1066.
- Parra, M. A., Sala, S. D., Abrahams, S., Logie, R. H., Mendez, L. G., & Lopera, F. (2011). Specific deficit of colour-colour short-term memory binding in sporadic and familial Alzheimer's Disease. *Neuropsychologia*, 49(7), 1943-1952.
- Pasquier, F., Leys, D., Weerts, J. G., Mounier-Vehier, F., Barkhof, F., & Scheltens, P. (1996). Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *European Neurology*, 36(5), 268-272.
- Patwardhan, M. B., McCrory, D. C., Matchar, D. B., Samsa, G. P., & Rutschmann, O. T. (2004). Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis. *Radiology*, 231(1), 73-80.
- Pedraza, O., Bowers, D., & Gilmore, R. (2004). Asymmetry of the hippocampus and amygdala in MRI volumetric measurements of normal adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(5), 664-678.
- Pellissier, S. (2013). Variabilité du rythme cardiaque. In Dunod (Ed.), *Electrophysiologie de la cognition: Psycho Sup*.
- Peluso, M. A., Glahn, D. C., Matsuo, K., Monkul, E. S., Najt, P., Zamarripa, F., et al. (2009). Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Research*, 173(2), 158-161.



- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hanninen, T., Laakso, M. P., et al. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of Aging*, 25(3), 303-310.
- Péron, J., Dondaine, T., Le Jeune, F., Grandjean, D., & Vérin, M. (2012). Emotional processing in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders*, 27(2), 186-199.
- Perrin, M., Henaff, M. A., Padovan, C., Faillenot, I., Merville, A., & Krolak-Salmon, P. (2012). Influence of Emotional Content and Context on Memory in Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(4), 817-826.
- Pessoa, L., & Adolphs, R. (2010). Emotion processing and the amygdala: from a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(11), 773-783.
- Pessoa, L., & Adolphs, R. (2011). Emotion and the brain: multiple roads are better than one. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(7), 425-425.
- Pessoa, L., Japee, S., Sturman, D., & Ungerleider, L. G. (2006). Target visibility and visual awareness modulate amygdala responses to fearful faces. *Cerebral Cortex*, 16(3), 366-375.
- Pessoa, L., McKenna, M., Gutierrez, E., & Ungerleider, L. G. (2002). Neural processing of emotional faces requires attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 99(17), 11458-11463.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.
- Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., et al. (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, 54(3), 581-587.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Petrella, J. R., Coleman, R. E., & Doraiswamy, P. M. (2003). Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology*, 226(2), 315-336.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16(2), 331-348.
- Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annual Review of Psychology*, 57, 27-53.
- Phelps, E. A., & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, 48(2), 175-187.
- Phillips, Scott, C., Henry, J. D., Mowat, D., & Bell, J. S. (2009). Emotion perception in Alzheimer's disease and mood disorder in old age. *Psychology and Aging*, 25(1), 38-47.
- Posamentier, M. T., & Abdi, H. (2003). Processing faces and facial expressions. *Neuropsychology Review*, 13(3), 113-143.
- Poulin, S. P., Dautoff, R., Morris, J. C., Barrett, L. F., & Dickerson, B. C. (2011). Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Research*, 194(1), 7-13.
- Pourtois, G., Spinelli, L., Seeck, M., & Vuilleumier, P. (2010). Temporal precedence of emotion over attention modulations in the lateral amygdala: Intracranial ERP evidence from a patient with temporal lobe epilepsy. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 10(1), 83-93.
- Prestia, A., Boccardi, M., Galluzzi, S., Cavedo, E., Adorni, A., Soricelli, A., et al. (2011). Hippocampal and amygdalar volume changes in elderly patients with Alzheimer's disease and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 192(2), 77-83.
- Preuss, U. W., Siafarikas, N., Petrucci, M., & Wong, W. M. (2009). [Depressive disorders in dementia and mild cognitive impairments: is comorbidity a cause or a risk factor?]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 77(7), 399.

- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2010). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192-216.
- Pruessner, J. C., Collins, D. L., Pruessner, M., & Evans, A. C. (2001). Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *The Journal of Neuroscience*, 21(1), 194-200.
- Raskind, M. A. (2008). Diagnosis and treatment of depression comorbid with neurologic disorders. *American Journal of Medicine*, 121(11 Suppl 2), S28-37.
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test: Manual for Administration and Scoring [adults]*: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Remy, F., Mirrashed, F., Campbell, B., & Richter, W. (2005). Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage*, 25(1), 253-266.
- Roberts, V. J., Ingram, S. M., Lamar, M., & Green, R. C. (1996). Prosody impairment and associated affective and behavioral disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology*, 47(6), 1482-1488.
- Rodionov, R., Chupin, M., Williams, E., Hammers, A., Kesavadas, C., & Lemieux, L. (2009). Evaluation of atlas-based segmentation of hippocampi in healthy humans. *Magnetic Resonance Imaging*, 27(8), 1104-1109.
- Roh, J. H., Qiu, A., Seo, S. W., Soon, H. W., Kim, J. H., Kim, G. H., et al. (2011). Volume reduction in subcortical regions according to severity of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 258(6), 1013-1020.
- Rohlfing, T., Russakoff, D. B., & Maurer, C. R., Jr. (2004). Performance-based classifier combination in atlas-based image segmentation using expectation-maximization parameter estimation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(8), 983-994.
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno-Tempini, M. L., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*, 128(Pt 11), 2612-2625.
- Rosen, J., & Zubenko, G. S. (1991). Emergence of psychosis and depression in the longitudinal evaluation of Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 29(3), 224-232.
- Rosenbaum, R. S., Furey, M. L., Horwitz, B., & Grady, C. L. (2010). Altered connectivity among emotion-related brain regions during short-term memory in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 31(5), 780-786.
- Roudier, M., Marcie, P., Grancher, A. S., Tzortzis, C., Starkstein, S., & Boller, F. (1998). Discrimination of facial identity and of emotions in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 154(2), 151-158.
- Roudier, M., Marcie, P., Podrabinek, N., Lamour, Y., & Davous, P. (1989). Etude neuropsychologique quantifiée dans la démence sénile de type Alzheimer. *L'Encéphale*, 15(4), 397-403.
- Rueckert, D., Sonoda, L. I., Hayes, C., Hill, D. L., Leach, M. O., & Hawkes, D. J. (1999). Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(8), 712-721.
- Ruffman, T., Henry, J. D., Livingstone, V., & Phillips, L. H. (2008). A meta-analytic review of emotion recognition and aging: Implications for neuropsychological models of aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol.32(4), pp.
- Saint-Aubert, L., Puel, M., Chollet, F., & Pariente, J. (2012). Diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*, 1(68), 825-832.
- Sander, D. (2012). The role of the amygdala in the appraising brain. *Behav Brain Sci*, 35(3), 161.
- Sander, D., Grafman, J., & Zalla, T. (2003). The human amygdala: an evolved system for relevance detection. *Reviews in the Neurosciences*, 14(4), 303-316.
- Sander, D., Grandjean, D., & Scherer, K. R. (2005). A systems approach to appraisal mechanisms in emotion. *Neural networks*, 18(4), 317-352.
- Sander, D., & Scherer, K. R. (2009). *Traité de psychologie des émotions*. Paris: Dunod.

- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., et al. (2007). Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859-1867.
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., et al. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(10), 967-972.
- Scher, A. I., Xu, Y., Korf, E. S., Hartley, S. W., Witter, M. P., Scheltens, P., et al. (2011). Hippocampal morphometry in population-based incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the HAAS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(4), 373-376.
- Scherer, K. R. (1984). Les émotions: fonctions et composantes. *Cahiers de psychologie cognitive*, 4(1), 9-39.
- Scherer, K. R. (2000). Emotions as episodes of subsystem synchronization driven by nonlinear appraisal processes. *Emotion, development, and self-organization: Dynamic systems approaches to emotional development*, 70-99.
- Scherer, K. R. (2012). Neuroscience findings are consistent with appraisal theories of emotion; but does the brain "respect" constructionism? *Behavioral and Brain Sciences*, 35(03), 163-164.
- Schiller, P. H., Malpeli, J. G., & Schein, S. J. (1979). Composition of geniculostriate input of superior colliculus of the rhesus monkey. *Journal of Neurophysiology*, 42(4), 1124-1133.
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. (2009). *Fiber pathways of the brain*: Oxford University Press.
- Schmahmann, J. D., Smith, E. E., Eichler, F. S., & Filley, C. M. (2008). Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1142, 266-309.
- Schoonenboom, N. S. M., Pijnenburg, Y. A. L., Mulder, C., Rosso, S. M., Van Elk, E. J., Van Kamp, G. J., et al. (2004). Amyloid  $\beta$  (1-42) and phosphorylated Tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease. *Neurology*, 62(9), 1580-1584.
- Schultz, R., De Castro, C., & Bertolucci, P. (2009). Memory with emotional content, brain amygdala and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 120(2), 101-110.
- Schyns, P. G., Petro, L. S., & Smith, M. L. (2007). Dynamics of visual information integration in the brain for categorizing facial expressions. *Current Biology*, 17(18), 1580-1585.
- Scinto, L. F., Daffner, K. R., Castro, L., Weintraub, S., Vavrik, M., & Mesulam, M. M. (1994). Impairment of spatially directed attention in patients with probable Alzheimer's disease as measured by eye movements. *Archives of Neurology*, 51(7), 682-688.
- Senjem, M. L., Gunter, J. L., Shiung, M. M., Petersen, R. C., & Jack, C. R., Jr. (2005). Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. *Neuroimage*, 26(2), 600-608.
- Sequeira, H., & D'Hondt, F. (2013). L'Activité Electrodermale dans l'étude de la Cognition. In Dunod (Ed.), *Electrophysiologie de la cognition*: Pycho Sup.
- Sergerie, K., Chochol, C., & Armony, J. L. (2008). The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(4), 811-830.
- Shen, Q., Zhao, W., Loewenstein, D. A., Potter, E., Greig, M. T., Raj, A., et al. (2012). Comparing new templates and atlas-based segmentations in the volumetric analysis of brain magnetic resonance images for diagnosing Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 8(5), 399-406.
- Shimokawa, A., Yatomi, N., Anamizu, S., Ashikari, I., Kohno, M., Maki, Y., et al. (2000). Comprehension of emotions: comparison between Alzheimer type and vascular type dementias. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11(5), 268-274.
- Shimokawa, A., Yatomi, N., Anamizu, S., Torii, S., Isono, H., Sugai, Y., et al. (2001). Influence of deteriorating ability of emotional comprehension on interpersonal behavior in Alzheimer-type dementia. *Brain and Cognition*, 47(3), 423-433.

- Shin, I. S., Carter, M., Masterman, D., Fairbanks, L., & Cummings, J. L. (2005). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(6), 469-474.
- Shin, L. M., Rauch, S. L., Pitman, R. K., & Whalen, P. J. (2009). The Human Amygdala in Anxiety Disorders. In P. Whalen, J. and Phelps, E., A. (Ed.), *The Human Amygdala*. New-York: The Guilford Press.
- Sierksma, A. S., van den Hove, D. L., Steinbusch, H. W., & Prickaerts, J. (2010). Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: is there a link? *Eur J Pharmacol*, 626(1), 72-82.
- Signoret, J. L. (1991). BEM-84, Batterie d'Efficienc Mnésique réduite. *Editions Scientifiques Elsevier. Paris*.
- Silbert, L., Quinn, J., Moore, M., Corbridge, E., Ball, M., Murdoch, G., et al. (2003). Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology*, 61(4), 487-492.
- Sjögren, M., Vanderstichele, H., Agren, H., Zachrisson, O., Edsby, M., Wikkel, C., et al. (2001). Tau and Ab42 in Cerebrospinal Fluid from Healthy Adults 21-93 Years of Age: Establishment of Reference Values. *Clinical chemistry*, 47(10), 1776-1781.
- Smith, C. D., Malcein, M., Meurer, K., Schmitt, F. A., Markesbery, W. R., & Pettigrew, L. C. (1999). MRI temporal lobe volume measures and neuropsychologic function in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimaging*, 9(1), 2-9.
- Smith, M. C. (1995). Facial expression in mild dementia of the Alzheimer type. *Behavioural Neurology*, 8(3-4), 149-156.
- Smith, M. L., Gosselin, F., & Schyns, P. G. (2007). From a face to its category via a few information processing states in the brain. *Neuroimage*, 37(3), 974-984.
- Snowden, J. S., Thompson, J. C., Stopford, C. L., Richardson, A. M. T., Gerhard, A., Neary, D., et al. (2011). The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain*, 134(9), 2478-2492.
- Solano-Castiella, E., Schafer, A., Reimer, E., Turke, E., Proger, T., Lohmann, G., et al. (2011). Parcellation of human amygdala in vivo using ultra high field structural MRI. *Neuroimage*, 58(3), 741-748.
- Sperling, R. A. (2011). The potential of functional MRI as a biomarker in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 32, S37-S43.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: CA: Consulting Psychologists Press.
- Spiridon, M., Fischl, B., & Kanwisher, N. (2006). Location and spatial profile of category-specific regions in human extrastriate cortex. *Hum Brain Mapp*, 27(1), 77-89.
- Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, U. T., & Przuntek, H. (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proceedings of the Royal Society - Biological Sciences* 265(1409), 1927-1931.
- Staff, R. T., Ahearn, T. S., Phillips, L. H., Scott, C., Mowat, D., Wischik, C., et al. (2011). The Cerebral Blood Flow Correlates of Emotional Facial Processing in Mild Alzheimer's Disease. *Neuroscience & Medicine*, 2, 6-13.
- Staff, R. T., Murray, A. D., Deary, I. J., & Whalley, L. J. (2004). What provides cerebral reserve? *Brain*, 127(5), 1191-1199.
- Stelzmann, R. A., Norman Schnitzlein, H., & Reed Murtagh, F. (1995). An english translation of alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde" . *Clinical Anatomy*, 8(6), 429-431.
- Stepan-Buksakowska, I., Keller, J., Laczo, J., Rulseh, A., Hort, J., Lisy, J., et al. (2012). Diffusion tensor imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Polish Journal of Neurology and Neurosurgery*, 46(5), 462-471.
- Strozyk, D., Blennow, K., White, L., & Launer, L. (2003). CSF A $\beta$ 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*, 60(4), 652-656.

- Sullivan, S., Ruffman, T., & Hutton, S. B. (2007). Age differences in emotion recognition skills and the visual scanning of emotion faces. *The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 62(1), P53-60.
- Talairach, P., & Tournoux, J. (1988). A stereotactic coplanar atlas of the human brain. Stuttgart: Theme.
- Taler, V., Baum, S. R., Chertkow, H., & Saumier, D. (2008). Comprehension of grammatical and emotional prosody is impaired in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 22(2), 188-195.
- Testa, C., Laakso, M. P., Sabattoli, F., Rossi, R., Beltramello, A., Soininen, H., et al. (2004). A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 19(3), 274-282.
- Testa, J. A., Beatty, W. W., Gleason, A. C., Orbelo, D. M., & Ross, E. D. (2001). Impaired affective prosody in AD: relationship to aphasic deficits and emotional behaviors. *Neurology*, 57(8), 1474-1481.
- Tisserand, D. J., Pruessner, J. C., Sanz Arigita, E. J., van Boxtel, M. P., Evans, A. C., Jolles, J., et al. (2002). Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 17(2), 657-669.
- Tomlinson, B. (1979). The ageing brain. *Recent advances in neuropathology*, 1, 129-1591.
- Tsuchiya, K., & Kosaka, K. (1990). Neuropathological study of the amygdala in presenile Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 100(1-2), 165-173.
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory. *Organization of memory*, 381-402.
- Tulving, E. (1984). Precis of elements of episodic memory. *Behavioral and Brain Sciences*, 7(2), 223-268.
- Tunnard, C., Whitehead, D., Hurt, C., Wahlund, L. O., Mecocci, P., Tsolaki, M., et al. (2011). Apathy and cortical atrophy in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(7), 741-748.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., et al. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1), 273-289.
- Unger, J. W., Lapham, L. W., McNeill, T. H., Eskin, T. A., & Hamill, R. W. (1991). The amygdala in Alzheimer's disease: neuropathology and Alz 50 immunoreactivity. *Neurobiology of Aging*, 12(5), 389-399.
- Unger, J. W., McNeill, T. H., Lapham, L. L., & Hamill, R. W. (1988). Neuropeptides and neuropathology in the amygdala in Alzheimer's disease: relationship between somatostatin, neuropeptide Y and subregional distribution of neuritic plaques. *Brain Research*, 452(1-2), 293-302.
- Urry, H. L., van Reekum, C. M., Johnstone, T., Kalin, N. H., Thurow, M. E., Schaefer, H. S., et al. (2006). Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *The Journal of Neuroscience*, 26(16), 4415-4425.
- van de Pol, L., Gertz, H. J., Scheltens, P., & Wolf, H. (2011). Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia. *American Journal of Neurodegenerative Disease*, 8(6), 465-469.
- Van Essen, D. C. (2005). A population-average, landmark-and surface-based (PALS) atlas of human cerebral cortex. *Neuroimage*, 28(3), 635-662.
- Vuilleumier, P. (2009). The Role of the Human Amygdala in Perception and Attention. In P. Whalen, J. and Phelps, E., A. (Ed.), *The Human Amygdala*. New-York: The Guilford Press.
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2003). Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nature Neuroscience*, 6(6), 624-631.
- Vuilleumier, P., Richardson, M. P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2004). Distant influences of amygdala lesion on visual cortical activation during emotional face processing. *Nature Neuroscience*, 7(11), 1271-1278.

- Vuilleumier, P., & Schwartz, S. (2001). Emotional facial expressions capture attention. *Neurology*, 56(2), 153-158.
- Vytal, K., & Hamann, S. (2011). Neuroimaging support for discrete neural correlates of basic emotions: a voxel-based meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(12), 2864-2885.
- Wager, T. D., Phan, K. L., Liberzon, I., & Taylor, S. F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*, 19(3), 513-531.
- Watson, C., Andermann, F., Gloor, P., Jones-Gotman, M., Peters, T., Evans, A., et al. (1992). Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology*, 42(9), 1743-1750.
- Wattjes, M. P. (2011). Structural MRI. *International Psychogeriatrics*, 23 Suppl 2, S13-24.
- Wechsler, D. (2000). *WAIS-III : Weschler Adult Intelligence Scale III ; Echelle d'intelligence de Weschler pour Adultes. Troisième Edition*. ECPA: Paris.
- Werner, K. H., Roberts, N. A., Rosen, H. J., Dean, D. L., Kramer, J. H., Weiner, M. W., et al. (2007). Emotional reactivity and emotion recognition in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 69(2), 148-155.
- Weschler, D. (2000). *WAIS-III : Weschler Adult Intelligence Scale III ; Echelle d'intelligence de Weschler pour Adultes. Troisième Edition*. ECPA: Paris.
- Whalen, P. J., Kagan, J., Cook, R. G., Davis, F. C., Kim, H., Polis, S., et al. (2004). Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science*, 306(5704), 2061.
- Whalen, P. J., Shin, L. M., McInerney, S. C., Fischer, H., Wright, C. I., & Rauch, S. L. (2001). A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion*, 1(1), 70-83.
- Whitehouse, P. J., & George, D. (2008). *The myth of Alzheimer's: What you aren't being told about today's most dreaded diagnosis*. New York: St. Martin's Griffin.
- Whitwell, J. L., Sampson, E. L., Watt, H. C., Harvey, R. J., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2005). A volumetric magnetic resonance imaging study of the amygdala in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(4), 238-244.
- Winston, J. S., O'Doherty, J., & Dolan, R. J. (2003a). Common and distinct neural responses during direct and incidental processing of multiple facial emotions. *Neuroimage*, 20(1), 84-97.
- Winston, J. S., Vuilleumier, P., & Dolan, R. J. (2003b). Effects of low-spatial frequency components of fearful faces on fusiform cortex activity. *Current Biology*, 13(20), 1824-1829.
- Wint, D. (2011). Depression: a shared risk factor for cardiovascular and Alzheimer disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 78 Suppl 1, S44-46.
- Wong, D. F., Rosenberg, P. B., Zhou, Y., Kumar, A., Raymont, V., Ravert, H. T., et al. (2010). In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir F 18). *Journal of Nuclear Medicine*, 51(6), 913-920.
- Wright, C. I. (2009). The Human Amygdala in Normal Aging and Alzheimer's Disease. In P. Whalen, J. and Phelps, E., A. (Ed.), *The Human Amygdala* (pp. 382-405). New-York: The Guilford Press.
- Wright, C. I., Dickerson, B. C., Feczko, E., Negeira, A., & Williams, D. (2007). A functional magnetic resonance imaging study of amygdala responses to human faces in aging and mild Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 62(12), 1388-1395.
- Wright, C. I., Fischer, H., Whalen, P. J., McInerney, S. C., Shin, L. M., & Rauch, S. L. (2001). Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *Neuroreport*, 12(2), 379-383.
- Wright, C. I., Wedig, M. M., Williams, D., Rauch, S. L., & Albert, M. S. (2006). Novel fearful faces activate the amygdala in healthy young and elderly adults. *Neurobiology of Aging*, 27(2), 361-374.
- Yamaguchi, H., Hirai, S., Morimatsu, M., Shoji, M., & Harigaya, Y. (1988). Diffuse type of senile plaques in the brains of Alzheimer-type dementia. *Acta neuropathologica*, 77(2), 113-119.

- Yao, H., Liu, Y., Zhou, B., Zhang, Z., Zhang, X., & Jiang, T. (2013). Impaired Amygdala Connectivity Pattern in Alzheimer's disease Revealed by Resting state fMRI. *European Journal of Radiology*, in press.
- Yesavage, J. A. (1988). Geriatric Depression Scale (GDS). *Psychopharmacology Bulletin*, 24(4), 709-711.
- Youn, J. C., Lee, D. Y., Jhoo, J. H., Kim, K. W., Choo, I. H., & Woo, J. I. (2011). Prevalence of neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease (AD). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 52(3), 258-263.
- Zhang, D., Wang, Y., Zhou, L., Yuan, H., & Shen, D. (2011). Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 55(3), 856-867.
- Zhang, Y., Brady, M., & Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1), 45-57.

# LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: PROGRESSION DES DNFs AU COURS DU VIEILLISSEMENT SAIN ET PATHOLOGIQUE DE TYPE ALZHEIMER. ....	4
FIGURE 2: TROUBLES COMPORTEMENTAUX REPERTORIES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER AU COURS DES DIFFERENTS ETATS COGNITIFS EVALUES PAR LE MINI MENTAL STATE EXAMINATION. ....	7
FIGURE 3: EVOLUTION DES TROUBLES COGNITIFS EXPRIMES PAR LE MMSE EN FONCTION DU TEMPS. ....	11
FIGURE 4: EVOLUTION HYPOTHETIQUE DES DIFFERENTS BIO-MARQUEURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	13
FIGURE 5: EVOLUTION DES CONCENTRATIONS (DE NORMAL A PATHOLOGIQUE) DES BIO-MARQUEURS PRESENTS DANS LE LCR UTILISES DANS L'AIDE AU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	15
FIGURE 6: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'AMYGDALE EN FONCTION DES DIFFERENTS NOYAUX QUI CONSTITUENT LA STRUCTURE.....	23
FIGURE 7: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES AFFERENCES NEURONALES PARVENANT A L'AMYGDALE, BASEE SUR UN MODELE ANIMAL (PRIMATE NON HUMAIN). ....	24
FIGURE 8 : PATTERNS DE L'ATROPHIE HIPPOCAMPIQUE ET AMYGDALIENNE EN FONCTION DES STADES D'EVOLUTION DE LA PATHOLOGIE DE TYPE ALZHEIMER. ....	36
FIGURE 9: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ATROPHIE ET DE LA DISTRIBUTION DE L'ATTEINTE ANATOMIQUE AMYGDALIENNE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER EN FONCTION DES DIFFERENTS NOYAUX QUI CONSTITUENT LA STRUCTURE.....	39
FIGURE 10: MOYENNE DU VOLUME DE L'AMYGDALE ET INDICE DE QUALITE DES ETUDES EN SEGMENTATION MANUELLE ....	42
FIGURE 11: COUPES HISTOLOGIQUES DE 20 MM (ORIENTATION CORONALE) DES QUATRE FORMES DE L'HIPPOCAMPE SELON L'AXE ROSTRO-OCCIPITAL. ....	43
FIGURE 12: COUPE CORONALE EN IRM (1.5 TESLA, 2.2 MM D'EPaisseur DE COUPE). ....	44
FIGURE 13 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES TROIS GRANDS MODELES THEORIQUES DES EMOTIONS.....	83
FIGURE 14: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES TROIS GRANDS MODELES THEORIQUES DES EMOTIONS EN FONCTION DES REGIONS CEREBRALES IMPLIQUEES .....	87
FIGURE 15 : DIAGRAMME REPRESENTANT LE POURCENTAGE D'ETUDES AYANT EXPLORÉ LES DIFFERENTS PROCESSUS RELIES AU TRAITEMENT DES EMOTIONS DANS LA MA.....	91
FIGURE 16: MODELE PROPOSANT DES INTERACTIONS ENTRE AMYGDALE ET AUTRES STRUCTURES CEREBRALES DANS L'INFLUENCE DE L'EMOTION SUR LES PERFORMANCES DE MEMOIRE. ....	95
FIGURE 17: POURCENTAGE DES ETUDES MONTRANT UN DEFICIT SIGNIFICATIF (MA<PA) OU UNE PRESERVATION (MA=PA) DU DECODAGE EMOTIONNEL D'EXPRESSIONS FACIALES DANS LA MA EN FONCTION DES TACHES CONSIDEREES. ....	118
FIGURE 18 : DEFICIT PROGRESSIF DANS LE DECODAGE DES EMOTIONS EN FONCTION DE L'AVANCEE DE LA MA.....	143
FIGURE 19 : DIMINUTION PROGRESSIVE DU NOMBRE DE REPONSES CORRECTES OBTENUES LORS DE LA TACHE DE DECODAGE DES EMOTIONS DANS LES ETUDES 4 ET 5 (COMBINEES) EN FONCTION DU GROUPE D'APPARTENANCE. ....	171
FIGURE 20 : POURCENTAGES D'AUGMENTATION DE PERFORMANCES (%AP) OBTENUES LORS DE LA TACHE DE DECODAGE DES EMOTIONS DANS LES ETUDES 4 ET 5 (COMBINEES) EN FONCTION DU GROUPE D'APPARTENANCE ET DE L'EMOTION. ....	173
FIGURE 21 : EXISTENCE DE VOIES MULTIPLES PARVENANT A L'AMYGDALE ET D'INTERCONNEXIONS REUNISSANT CES STRUCTURES CEREBRALES. ....	177
FIGURE 22 : EXEMPLES DE PHOTOGRAPHIES UTILISEES LORS DU LOCALIZER.....	180
FIGURE 23 : EXEMPLES DE PHOTOGRAPHIES UTILISEES LORS DE LA TACHE EXPERIMENTALE : VISAGES DE FEMMES NEUTRES ET EXPRIMANT LA PEUR SELON LES DIFFERENTS TYPES DE FILTRAGES. ....	181
FIGURE 24 : ACTIVATIONS CEREBRALES SIGNIFICATIVES ( $P<.001$ ) OBTENUES CHEZ LES JEUNES ADULTES (N=14) POUR LE CONTRASTE [VISAGES > PAYSAGES + IMAGES BROUILLEES] EFFECTUE SUR LES ACQUISITIONS FONCTIONNELLES ISSUES DU LOCALIZER, ET PROJETEEES SUR DES MODELES ANATOMIQUES 3D ET 2D. ....	184
FIGURE 25 : ACTIVATIONS CEREBRALES SIGNIFICATIVES ( $P<.001$ ) OBTENUES POUR LES PERSONNES AGEES SAINES (N=13) POUR LE CONTRASTE [VISAGES > PAYSAGES + IMAGES BROUILLEES] EFFECTUE SUR LES ACQUISITIONS FONCTIONNELLES ISSUES DU LOCALIZER, ET PROJETEEES SUR DES MODELES ANATOMIQUES 3D ET 2D. ....	185
FIGURE 26 : STRUCTURES CEREBRALES S'ACTIVANT DE FAÇON DIFFERENTIELLE SELON LE TYPE DE FILTRAGE (HFS, BFS,NF) FACE AUX EXPRESSIONS FACIALES DE PEUR, INDEPENDAMMENT DE L'AGE (JEUNES, AGES). SEUIL DE SIGNIFICATIVITE FIXE A $P<0.001$ . ....	186
FIGURE 27 : ACTIVATIONS CEREBRALES SIGNIFICATIVES ( $P<0.008$ ) OBTENUES POUR LE CONTRASTE D'INTERACTION [BFS PEUR – BFS NEUTRE > HFS PEUR – HFS NEUTRE] CHEZ LE PATIENT N°1.....	187
FIGURE 28 : ACTIVATIONS AMYGDALIENNES BILATERALES ( $Z=-7$ ) SIGNIFICATIVES (SEUIL CORRIGE FWE $P<0.05$ ) OBTENUES POUR LE CONTRASTE D'INTERACTION [VISAGES > PAYSAGES + IMAGES BROUILLEES] CHEZ LES SUJETS JEUNES ET AGES.....	187
FIGURE 29 : POURCENTAGE MOYEN DE CHANGEMENT DE SIGNAL BOLD CHEZ LES SUJETS SAINS DANS LA TACHE IMPLICITE DANS L'AMYGDALE SELON LE TYPE DE FILTRAGE ET L'EXPRESSION FACIALE EMOTIONNELLE PRESENTEE, INDEPENDAMMENT DE L'AGE ET DE LA LATERALITE DE L'AMYGDALE. ....	188



FIGURE 30 : POURCENTAGE MOYEN DE CHANGEMENT DE SIGNAL <b>BOLD</b> DANS L'AMYGDALE DROITE SELON LA FREQUENCE ET L'EXPRESSION FACIALE EMOTIONNELLE PRESENTEE, CHEZ LES SUJETS SAINS COMPARES AU PATIENT 1 DANS LA TACHE EXPLICITE.....	190
FIGURE 31 : PROPOSITION D'UN MODELE EXPLICATIF DE NOS ETUDES.....	203
FIGURE 32 : MODELE DE KUMFOR ET PIGUET (2013) SOULIGNANT LES MODULES IMPLIQUES DANS LA RECONNAISSANCE DES EMOTIONS DANS LE CADRE DE LA DEMENCE.....	207

## LISTE DES TABLEAUX

---

TABLEAU 1: FREQUENCE (%) DES TROUBLES COMPORTEMENTAUX EVALUEE AVEC L'INVENTAIRE NEUROPSYCHIATRIQUE (NPI) DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	8
TABLEAU 2: CORRESPONDANCE ENTRE LE DEGRE DE SEVERITE ET L'ECHELLE DE SCORES OBTENUS AU MMSE. ....	12
TABLEAU 3: RESUME DES ETUDES PORTANT SUR L'ATROPHIE AMYGDALIENNE DANS LA MA.....	29
TABLEAU 4: SYNTHESE DES RESULTATS CORRELATIONNELS ENTRE L'EFFET DES EMOTIONS SUR LA MEMOIRE DECLARATIVE ET L'ATTEINTE AMYGDALIENNE DANS LA MA. ....	112
TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES MOYENNES DES GROUPES DE PARTICIPANTS JEUNES ET AGES. ....	179
TABLEAU 6 : CARACTERISTIQUES DES 3 PATIENTS « ALZHEIMER » INCLUS DANS L'ETUDE. ....	179
TABLEAU 7 : RESUMES DE NOS ETUDES .....	196



## ANNEXES

---

### 1. ANNEXE I : TAILLES D'EFFET ISSUES DE LA MÉTA-ANALYSE



## Supplementary Data

---

# Emotional Decoding Abilities in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis

Yanica Klein-Koerkamp<sup>a,d,\*</sup>, Marine Beaudoin<sup>b,d</sup>, Monica Baciuc<sup>a,c</sup> and Pascal Hot<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup>*Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, CNRS UMR-5105, Grenoble, France*

<sup>b</sup>*Laboratoire Inter-Universitaire de Psychologie, Chambéry, France*

<sup>c</sup>*Université Pierre Mendès France, Grenoble Cedex, France*

<sup>d</sup>*Université de Savoie, Chambéry Cedex, France*

Handling Associate Editor: Beatriz Garcia-Rodriguez

Accepted 28 May 2012

---

\*Correspondence to: Yanica Klein Koerkamp, Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (LPNC, UMR CNRS 5105), UFR LLSH, Université de Savoie, Domaine Universitaire de Jacob-Bellecombette, Chambéry Cedex B.P. 1104 73011, France. Tel.: +33 4 76 82 54 00; Fax: +33 4 76 82 78 34; E-mail: yanica.klein@gmail.com.

Supplementary Table 1  
Characteristics of studies included in the meta-analysis

Authors	Sample	Task <sup>a</sup>	Stimuli	Modality	Emotions <sup>b</sup>	Control of cognitive status	Control of depression symptoms	Individual effect size <sup>c</sup>
Albert, Cohen & Koff [1]	AD = 19 HOA = 19	Discrimination	Face	Visual	H N Sa A	No		0.84* 0.75*
		Discrimination	Face	Visual	H N Sa A	Yes		0.7 0.36
		Naming	Face	Visual	H S N Sa D A F	No		1.45*
		Naming	Face	Visual	H S N Sa D A F	Yes		1.22*
		Selection	Face	Visual	H N Sa A	No		1.27* 1.42*
		Selection	Face	Visual	H N Sa A	Yes		0.77* 0.97*
Allender & Kaszniak [2]	AD = 13 HOA = 10	Naming + Discrimination	Prosody	Auditory	A Sa H N			2.01*
Bediou et al. [3]	AD = 10 HOA = 50	Naming	Face	Visual	D A H F			1.04*
		Naming	Face	Visual	D			0.92
		Naming	Face	Visual	A			0.72*
		Naming	Face	Visual	H			0.61
		Naming	Face	Visual	F			0.48
Bucks & Radford [4]	AD = 12 HOA = 12	Discrimination	Face	Visual	H Sa A F N			0.41
		Discrimination	Face	Visual	H Sa A F N	Yes		0.39 – 0.12
		Discrimination	Prosody	Auditory	H Sa A F N			1.09*
		Discrimination	Prosody	Auditory	H Sa A F N	Yes		0.96* – 0.27
		Matching	Face	Visual	H Sa A F N			0.6
		Matching	Face	Visual	H			0.6
		Matching	Face	Visual	Sa			0
		Matching	Face	Visual	A			0.6
		Matching	Face	Visual	F			0
		Matching	Face	Visual	N			0.31
		Matching	Face	Visual	H Sa A F N	Yes		0.56
		Matching	Face	Visual	H	Yes		0.61
		Matching	Face	Visual	Sa	Yes		–0.06
		Matching	Face	Visual	A	Yes		0.71†
		Matching	Face	Visual	F	Yes		–0.08
		Matching	Face	Visual	N	Yes		0.27
		Matching	Face	Visual	H Sa A F N	Yes		–0.28
		Matching	Prosody	Audio-visual	H Sa A F N			1.58*
		Matching	Prosody	Audio-visual	Sa			0.39
		Matching	Prosody	Audio-visual	A			0.45
		Matching	Prosody	Audio-visual	F			0.59
		Matching	Prosody	Audio-visual	N			0.42
		Matching	Prosody	Audio-visual	H Sa A F N	Yes		1.41*
		Matching	Prosody	Audio-visual	Sa	Yes		0.32
		Matching	Prosody	Audio-visual	A	Yes		0.56
		Matching	Prosody	Audio-visual	F	Yes		0.54
		Matching	Prosody	Audio-visual	N	Yes		0.27
		Matching	Prosody	Audio-visual	H Sa A F N	Yes		–0.1
		Naming	Face	Visual	H Sa A F N			0.38
		Naming	Face	Visual	H			0.59
		Naming	Face	Visual	Sa			0.55

Supplementary Table 1  
(Continued)

Authors	Sample	Task <sup>a</sup>	Stimuli	Modality	Emotions <sup>b</sup>	Control of cognitive status	Control of depression symptoms	Individual effect size <sup>c</sup>
		Naming	Face	Visual	A			−0.43
		Naming	Face	Visual	F			0.2
		Naming	Face	Visual	N			0.08
		Naming	Face	Visual	H Sa A F N	Yes		0.34
		Naming	Face	Visual	H	Yes		0.58
		Naming	Face	Visual	Sa	Yes		0.48
		Naming	Face	Visual	A	Yes		−0.56
		Naming	Face	Visual	F	Yes		0.26
		Naming	Face	Visual	N	Yes		0.13
		Naming	Face	Visual	H Sa A F N	Yes		−0.68
		Naming	Prosody	Auditory	H Sa A F N			1.36*
		Naming	Prosody	Auditory	H			0.67
		Naming	Prosody	Auditory	Sa			0
		Naming	Prosody	Auditory	A			0.12
		Naming	Prosody	Auditory	F			0.59
		Naming	Prosody	Auditory	N			0.43
		Naming	Prosody	Auditory	H Sa A F N	Yes		1.4*
		Naming	Prosody	Auditory	H	Yes		0.61
		Naming	Prosody	Auditory	Sa	Yes		−0.03
		Naming	Prosody	Auditory	A	Yes		0.16
		Naming	Prosody	Auditory	F	Yes		0.73 <sup>†</sup>
		Naming	Prosody	Auditory	N	Yes		0.44
		Naming	Prosody	Auditory	H Sa A F N	Yes		0.28
		Selection	Face	Visual	H Sa A F N			1.1*
		Selection	Face	Visual	H			0.43
		Selection	Face	Visual	Sa			0
		Selection	Face	Visual	A			0.9*
		Selection	Face	Visual	F			0.53
		Selection	Face	Visual	N			−0.23
		Selection	Face	Visual	H Sa A F N	Yes		1.03*
		Selection	Face	Visual	H	Yes		0.33
		Selection	Face	Visual	Sa	Yes		0.05
		Selection	Face	Visual	A	Yes		0.84*
		Selection	Face	Visual	F	Yes		0.53
		Selection	Face	Visual	N	Yes		−0.26
		Selection	Face	Visual	H Sa A F N	Yes		0.4
		Discrimination	Face	Visual	H Sa A F N			1.01*
		+ Naming + Selection + Matching						
		Naming + Selection + Matching	Face	Visual	F			0.39
		Naming + Selection + Matching	Face	Visual	N			0.16
		Naming + Selection + Matching	Face	Visual	Sa			0.35
		Naming + Selection + Matching	Face	Visual	A			0.59
		Naming + Selection + Matching	Face	Visual	H			0.95*



Supplementary Table 1  
(Continued)

Authors	Sample	Task <sup>a</sup>	Stimuli	Modality	Emotions <sup>b</sup>	Control of cognitive status	Control of depression symptoms	Individual effect size <sup>c</sup>
Burhnam & Hogervorst [5]	AD = 13 HOA = 13	Matching	Face	Visual	H			0.99*
		Matching	Face	Visual	F			0.92*
		Matching	Face	Visual	Sa			0.82*
Drapeau et al. [6]	AD = 7 HOA = 16	Naming	Face	Visual	H			1.28
		Naming	Face	Visual	Sa			4.36*
		Naming	Face	Visual	F			2.40*
		Naming	Face	Visual	A			2.45
		Naming	Face	Visual	S			1.86
		Naming	Face	Visual	D			5.65*
Drapeau [7] Unpublished data	AD = 6 HOA = 11	Naming	Prosody	Auditory	H			1.19 <sup>(?)</sup>
		Naming	Prosody	Auditory	Sa			0.89 <sup>(?)</sup>
		Naming	Prosody	Auditory	F			0.66 <sup>(?)</sup>
		Naming	Prosody	Auditory	A			-0.01 <sup>(?)</sup>
		Naming	Prosody	Auditory	S			-0.83 <sup>(?)</sup>
Fernandez-Duque & Black [8]	AD = 8 HOA = 10	Discrimination	Face	Visual	H S			0.16 <sup>(?)</sup>
		Discrimination	Face	Visual	Sa F A D			1.36 (?) 0.58 <sup>(?)</sup>
		Discrimination	Face	Visual	H F Sa D A S			-0.26 <sup>(?)</sup>
	AD = 9 HOA = 10	Naming	Face	Visual	H			0
		Naming	Face	Visual	N			-0.24
		Naming	Face	Visual	S			-0.62
		Naming	Face	Visual	Sa			0.33
		Naming	Face	Visual	D			0.24
		Naming	Face	Visual	F			-0.19
		Naming	Face	Visual	A			0.5
		Naming	Face	Visual	H S D Sa F A N			0
Granato et al. [9]	AD = 12 HOA = 12	Naming + Matching	Face	Visual	H A S Sa F D N			4.54*
Hargrave, Maddock & Stone [10]	AD = 22 HOA = 14	Discrimination	Face	Visual	H A S Sa F D	No		1.58*
		Discrimination	Face	Visual	H A S Sa F D	Yes		1.14*
		Matching	Face	Visual	H A S Sa F D	No		1.67*
		Matching	Face	Visual	H A S Sa F D	Yes		0.77*
		Naming	Face	Visual	H A S Sa F D	No		1.34*
		Naming	Face	Visual	H A S Sa F D	Yes		1.19*
Henry et al. [11]	AD = 24 HOA = 30	Naming	Face	Visual	F	Yes		0.76*
		Naming	Face	Visual	A	Yes		0.58*
		Naming	Face	Visual	H	Yes		0.54*
		Naming	Face	Visual	F	Yes		0.66
		Naming	Face	Visual	A	Yes		0.45
		Naming	Face	Visual	H	Yes		0.45
Horley et al. [12]	AD = 04 HOA = 20	Naming	Prosody	Auditory	A			0.06
		Naming	Prosody	Auditory	Sa			1.27*
		Naming	Prosody	Auditory	S			0.57
		Naming	Prosody	Auditory	H			0.68*

Supplementary Table 1  
(Continued)

Authors	Sample	Task <sup>a</sup>	Stimuli	Modality	Emotions <sup>b</sup>	Control of cognitive status	Control of depression symptoms	Individual effect size <sup>c</sup>
Hot et al. Unpublished data [13]	AD = 14 HOA = 14	Naming	Face	Visual	A			0.30
		Naming	Face	Visual	H			-0.20
		Naming	Face	Visual	N			0.66 <sup>†</sup>
		Naming	Face	Visual	F			1.67*
Koff et al. [14]	AD = 23 HOA = 19	Matching	Cartoon drawing	Visual	H Sa A			0.90
		Matching	Cartoon drawing	Visual	Sa			0.83*
		Matching	Cartoon drawing	Visual	A			1.09*
		Matching	Prosody	Audio-visual	F H Sa			0.47*
		Naming	Prosody	Auditory	H Sa A N			0.61
		Naming	Videotape	Visual	H Sa A N			0.64* 0.94* 1.23*
		Naming	Videotape	Visual	H			0.81*
		Naming	Videotape	Visual	Sa			0.77*
Lavenu et al. [15]	AD = 20 HOA = 12	Discrimination	Face	Visual	A D F H Sa S C	Yes		0.74
		Discrimination	Face	Visual	A	Yes		0.50
		Discrimination	Face	Visual	D	Yes		0.63
		Discrimination	Face	Visual	F	Yes		0.60
		Discrimination	Face	Visual	H	Yes		0.04
		Discrimination	Face	Visual	Sa	Yes		0.57
		Discrimination	Face	Visual	S	Yes		0.40
		Discrimination	Face	Visual	C	Yes		0.78
		Naming	Face	Visual	A D F H Sa S C	Yes		0.84, 1.31*
		Naming	Face	Visual	A	Yes		-0.11 0.29
		Naming	Face	Visual	D	Yes		0.68 0.85
		Naming	Face	Visual	F	Yes		0.86* 1.41*
		Naming	Face	Visual	H	Yes		0.40 0.51
		Naming	Face	Visual	Sa	Yes		-0.06 0.54
		Naming	Face	Visual	S	Yes		0.07 0.16
		Naming	Face	Visual	C	Yes		0.96* 0.72
Ogrocki, Hills & Strauss [16]	AD = 17 HOA = 15	Naming	Face	Visual	H Sa A N			0.26
Phillips et al. [17]	AD = 27 HOA = 30	Discrimination	Face	Visual	S F A D Sa	No	Yes	0.86*
		Naming	Face	Visual	H Sa A F D S N	No	Yes	1.26*
		Naming	Face	Visual	H	No	Yes	0.18 0.81*
		Naming	Face	Visual	Sa	No	Yes	0.77* 0.95*
		Naming	Face	Visual	A	No	Yes	0.84* 1.25*
		Naming	Face	Visual	D	No	Yes	0.04 0.89*
		Naming	Face	Visual	S	No	Yes	0.71* 1.05*
		Naming	Face	Visual	F	No	Yes	0.81* 0.81*
Roberts et al. <sup>d</sup> [18]	AD = 20 HOA = 11	Elicitation	Prosody	Auditory	S A Sa			0.18 1.27*
		Naming	Prosody	Auditory	S A Sa			0.56 <sup>†</sup> 0.83*
		Repetition	Prosody	Auditory	S A Sa			0.40 1.28*
Roudier et al. [19]	AD = 31 HOA = 14	Discrimination	Face	Visual	H A Sa N	No		0.64 0.15
		Naming	Face	Visual	H A Sa N	No		1.21*
		Selection	Face	Visual	H A Sa N	No		0.91*
Shimokawa et al. [20]	AD = 25 HOA = 12	Matching+Selection	Cartoon drawing	Visual	A H Sa S	No		1.71*

Supplementary Table 1  
(Continued)

Authors	Sample	Task <sup>a</sup>	Stimuli	Modality	Emotions <sup>b</sup>	Control of cognitive status	Control of depression symptoms	Individual effect size <sup>c</sup>
Spoletini et al. [21]	AD = 50 HOA = 50	Naming	Face	Visual	H Sa A F D N	No		1.39*
		Naming	Face	Visual	H	No		0.70*
		Naming	Face	Visual	Sa	No		0.83*
		Naming	Face	Visual	A	No		0.89*
		Naming	Face	Visual	F	No		0.86*
		Naming	Face	Visual	D	No		0.59*
Taler et al. [22]	AD = 10 HOA = 10	Naming	Prosody	Auditory	N	No		0.67*
		Naming	Prosody	Auditory	A H Sa			0.48*
Werheid et al. [23]	AD = 18 HOA = 18	Naming	Face	Visual	H N A		No	1.12
		Naming	Face	Visual	H		No	0.12
		Naming	Face	Visual	N		No	0.38
		Naming	Face	Visual	A		No	0.67*
Zaitchik et al. [24]	AD = 20 HOA = 20	Naming	Audio-tape story	Auditory	Sa H			0.71 <sup>†</sup> 0.59

For a more convenient presentation, different effect sizes that share the same pattern of moderators within the same sample are presented together. As a consequence, one row (i.e., one pattern of moderators) can contain more than one effect size. HOA, Healthy Older Adults; AD, Alzheimer's disease patients; <sup>a</sup>When more than one task is indexed (e.g., Naming + Selection), it means that the effect size corresponds to the average performance obtained on the tasks; <sup>b</sup>H, Happiness; Sa, Sadness; S, Surprise; C, Contempt; N, Neutral; A, Anger; D, Disgust; F, Fear; <sup>c</sup>Effect sizes reported to be significant are indicated by an asterisk (\*). Effect sizes reported to be marginally significant are labeled by this symbol.<sup>†</sup> The effect size where no indication was provided in the original reference about the significance is labeled by this symbol<sup>(?)</sup>. Reported results that were stated "non-significant" are not labeled; <sup>d</sup>Refers to a study where independent groups of AD patients were compared with a common group of HOA.

## REFERENCES

- [1] Albert MS, Cohen C, Koff E (1991) Perception of affect in patients with dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* **48**, 791.
- [2] Allender J, Kaszniak AW (1989) Processing of emotional cues in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Int J Neurosci* **46**, 147-155.
- [3] Bediou B, Ryff I, Mercier B, Milliery M, Henaff MA, D'Amato T, Bonnefoy M, Vighetto A, Krolak-Salmon P (2009) Impaired social cognition in mild Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **22**, 130-140.
- [4] Bucks RS, Radford SA (2004) Emotion processing in Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* **8**, 222-232.
- [5] Burnham H, Hogervorst E (2004) Recognition of facial expressions of emotion by patients with dementia of the Alzheimer type. *Dement Geriatr Cogn Disord* **18**, 75-79.
- [6] Drapeau J (2009) in *Gérontologie* (Université de Sherbrooke, département Gérontologie, Sherbrooke, Canada).
- [7] Drapeau J, Gosselin N, Gagnon L, Peretz I, Lorrain D (2009) Emotional recognition from face, voice, and music in dementia of the Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci* **1169**, 342-345.
- [8] Fernandez-Duque D, Black SE (2005) Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* **43**, 1673-1687.
- [9] Granato P, Godefroy O, Van Gansberghe JP, Bruyer R (2009) Trouble de la reconnaissance des émotions faciales dans la forme légère de la maladie d'Alzheimer. *La Revue de gériatrie* **34**, 853-859.
- [10] Hargrave R, Maddock RJ, Stone V (2002) Impaired recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **14**, 64-71.
- [11] Henry JD, Ruffman T, McDonald S, O'Leary MA, Phillips LH, Brodaty H, Rendell PG (2008) Recognition of disgust is selectively preserved in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **46**, 1363-1370.
- [12] Horley K, Reid A, Burnham D (2010) Emotional prosody perception and production in dementia of the Alzheimer's type. *J Speech Lang Hear Res* **53**, 1132-1146.
- [13] Hot P, Klein-Koerkamp Y, Borg C, Richard A, Paignon A, Thomas Antérion C, Baciú A (submitted) Université de Savoie, Chambéry, France.
- [14] Koff E, Zaitchik D, Montepare J, Albert MS (1999) Emotion processing in the visual and auditory domains by patients with Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* **5**, 32-40.
- [15] Lavenex I, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Van der Linden M (1999) Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **13**, 96-101.
- [16] Ogrocki PK, Hills AC, Strauss ME (2000) Visual exploration of facial emotion by healthy older adults and patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* **13**, 271-278.
- [17] Phillips, Scott C, Henry JD, Mowat D, Bell JS (2009) Emotion perception in Alzheimer's disease and mood disorder in old age. *Psychol Aging* **25**, 38-47.
- [18] Roberts VJ, Ingram SM, Lamar M, Green RC (1996) Prosody impairment and associated affective and behavioral disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology* **47**, 1482-1488.
- [19] Roudier M, Marcie P, Grancher AS, Tzortzis C, Starkstein S, Boller F (1998) Discrimination of facial identity and of emotions in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **154**, 151-158.
- [20] Shimokawa A, Yatomi N, Anamizu S, Ashikari I, Kohno M, Maki Y, Torii S, Isono H, Sugai Y, Koyama N, Matsuno Y (2000) Comprehension of emotions: Comparison between Alzheimer type and vascular type dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord* **11**, 268-274.
- [21] Spoleitini I, Marra C, Di Iulio F, Gianni W, Sancesario G, Giubilei F, Trequattrini A, Bria P, Caltagirone C, Spalletta G (2008) Facial emotion recognition deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **16**, 389-398.
- [22] Taler V, Baum SR, Chertkow H, Saumier D (2008) Comprehension of grammatical and emotional prosody is impaired in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **22**, 188-195.
- [23] Werheid K, McDonald RS, Simmons-Stern N, Ally BA, Budson AE (2011) Familiar smiling faces in Alzheimer's disease: understanding the positivity-related recognition bias. *Neuropsychologia* **49**, 2935-2940.
- [24] Zaitchik D, Koff E, Brownell H, Winner E, Albert M (2006) Inference of beliefs and emotions in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **20**, 11-20.



## 2. ANNEXE II: DÉTAILS DES ÉPREUVES UTILISÉES DANS L'ÉTUDE 1

*Cette annexe est écrite en anglais puisqu'elle a constitué une partie méthodologique détaillée de l'étude 1, qui a été réduite suite aux retours des experts.*

### 2. 1. MINI MENTAL STATE EXAMINATION

This is a brief 30-point questionnaire which is used to screen for cognitive impairments (orientation, memory, attention, mental arithmetic, language, praxis).

### 2. 2. ORIENTATION

*Spatial and Temporal orientation.* In the spatial orientation task, it is asking to patients to name the place, the city where they are, in which floor, in which medical service and who their doctor is. The total score if they answer correctly is 5. In the temporal orientation task, it was asking to patients, the day of the week, the date, the month, the year, the season and the time that was during the neuropsychological examination. The total score if they answer correctly is 6.

### 2. 3. MEMORY

*Grober & Buschke test.* In this task (adapted to French with printed words rather than labeled pictures ; Coyette et al., 2002), the 16 to-be-learned items were presented to the participant on four different cards, one four-item card at a time. The participant was asked to point to and read aloud each item (*e.g.*, grapes) when its category cue was provided verbally (*e.g.*, fruit). When all four items on a card were correctly named, the card was removed and immediate cued verbal recall was tested, in the order of identification, by providing each category cue. Once immediate cued recall for a group of four items was completed, the next set of items was presented. The 16 items learning phase was followed by 20 s of counting backwards to obtain recall from secondary memory. Each of the three recall trials consisted of an extended period of free recall (up to 2 min), immediately followed by cued recall for those items not retrieved on free recall. Items missed on cued recall were stated by the examiner as a reminder and repeated by the subject. Yes-no recognition from semantically related and unrelated items took place after the third recall trial. After 20 minutes, a delayed free recall and cued recall was again assessed (Grober et Buschke, 1987). Total recalls were defined as the sum of free and cued recalls.

*Figure of the BEM 144 test.* In this task, participants had to look at a complex shape for one minute and then they had to reproduce it immediately and after a delayed of 30 minutes in as much detail as possible. (Batterie d'Efficiencé Mnésique or Memory Performance Battery, Signoret, 1991). Score were ranged to 0 to 12.

*Doors and People Tests.* The test included only the doors test of the Doors and People Tests (Baddeley et al., 1994). The participant was presented with labels 12 doors and was then asked immediately to perform a recognition test by indicating among the four doors presented which one was previously seen. This test include two parts each one ranging to 0-12.

### 2. 4. EXECUTIVE FUNCTIONS

*Verbal fluency.* On this test, individuals are asked to generate words orally that begin with the letters P (literal fluency). In the second part, patients are asked to provide the maximum words of animals that begin with the letters P (category fluency). The measure reported in literal and category tests is the total number of words produced in the 2 minutes (Cardebat et al., 1990).

*Trail Making Test (TMT).* The TMT consists of two parts. TMT-A requires an individual to draw lines sequentially connecting 25 encircled numbers distributed on a sheet of paper. Task

requirements are similar for TMT-B except the person must alternate between numbers and letters (*e.g.*, 1, A, 2, B, 3, C, etc.). The score on each part represents the amount of time required to complete the task (Reitan, 1992).

*WAIS tests.* Subjects had to remember in the correct order series of number (digit span forward) and then in the reverse order (digit span backward) (Weschler, 2000).

## 2. 5. LANGUAGE

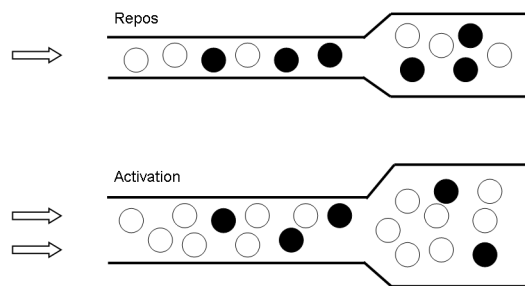
*Famous faces naming.* Subjects saw 30 famous individuals' faces and have to denominate the name of the famous character. The score is indexed as the number of denominated faces divided by the number of faces identified, then multiplied by 100.

*Bachy-Langedock test.* Participants saw 36 drawings of usual objects in a black/white printed paper and had to give the name of this objects. The score is indexed by the total number of correct responses.

*Irregular words writing.* Subjects had to write irregular words (*i.e.*, album, agenda, pied, second, femme, baptême, monsieur, estomac, patient, oignon). The total score if they answer correctly is 10.

### 3. ANNEXE III : IMAGERIE FONCTIONNELLE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE : IRMF

Le principe de l'IRMf se base sur l'existence d'un couplage local entre l'augmentation de l'activité neuronale et la réponse hémodynamique, ce qui suggère globalement que le débit sanguin régional augmente à proximité d'une population neuronale dont l'activité électrique augmente (Figure 1). L'IRMf repose ainsi sur une mesure indirecte des modifications concomitantes des propriétés magnétiques du sang (liées à l'état de l'hémoglobine, oxygénée ou non-oxygénée) au niveau des capillaires et du réseau veineux en aval des neurones activés. Ces modifications font varier l'intensité du signal RMN (résonance magnétique nucléaire). Cela signifie qu'en IRMf on compare le signal RMN lors des deux états, un état de base (condition de contrôle) et un état d'activité (une condition d'activité).



**Figure 1 :** IRMf – représentation schématique de la phase de « contrôle ou repos » (en haut) et « d'activation » (en bas). Une augmentation de l'activité neuronale provoque une augmentation locale de la perfusion sanguine. L'activité synaptique étant quasi-anaérobie, on observe alors une diminution nette du contenu vasculaire en désoxyhémoglobine (en noir) ce qui entraîne une augmentation du signal RMN. Les contrastes obtenus sur la base de ces propriétés ont été baptisés "BOLD" (Blood Oxygen Level Dependent (Ogawa et al., 1993).

La variation fonctionnelle des propriétés magnétiques du sang repose sur deux éléments majeurs : 1) Le transporteur d'oxygène dans le sang - l'hémoglobine - peut ou non perturber un champ magnétique extérieur selon que de l'oxygène est ou non transporté. Ainsi, l'oxyhémoglobine (oxygénée ;  $HbO_2$ ) est diamagnétique (elle ne perturbe pas un champ magnétique externe) alors que la désoxyhémoglobine (sans oxygène  $Hb$ ) est paramagnétique (elle perturbe un champ magnétique externe). 2) Il existe un « découplage » (déséquilibre) lors d'une activation neuronale entre les augmentations locales du débit sanguin et la consommation en oxygène. Ainsi, l'augmentation relative du débit sanguin (quelques dizaines de pourcents) est nettement supérieure à l'augmentation de la consommation en oxygène par les neurones activés (quelques pourcents). Il en résulte ainsi une diminution de la concentration de désoxyhémoglobine en aval des neurones activés.

Le paramètre biophysique auquel le signal RMN est sensible est la différence de susceptibilité magnétique entre les espaces intra-vasculaires et extravasculaires. La différence de susceptibilité magnétique entre ces deux milieux est induite par la désoxyhémoglobine présente dans le sang. Plus sa concentration est élevée, plus la différence de susceptibilité magnétique est importante. Cette différence de susceptibilité magnétique provoque, autour des vaisseaux, un champ magnétique perturbateur qui se superpose au champ magnétique statique. L'activation d'une population de neurones induira ainsi localement une diminution de la concentration de la désoxyhémoglobine, et donc une diminution de la différence de



susceptibilité magnétique qui va déterminer une diminution du champ magnétique perturbateur. Cette diminution entraîne une réponse RMN positive (augmentation de l'intensité du signal).

D'après (Baciu, 2011) : les avantages de l'IRMf pour explorer le fonctionnement cérébral sont les suivants : 1) Elle est strictement non-invasive et ne nécessite pas l'injection d'un traceur radioactif. 2) Elle est disponible et relativement peu onéreuse, contrairement à la TEP. 3) Les images fournies ont une excellente résolution spatiale (même si la résolution temporelle est assez faible). 4) La superposition des images anatomiques et fonctionnelles (qui permet d'identifier les régions cérébrales « activées ») est aisée.

#### 4. ANNEXE IV: TRAITEMENTS DES DONNÉES IRMF

Pour les traitements des données d'IRMF, nous avons utilisé le logiciel SPM (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Londres, R.U. – (Friston et al., 1995) qui permet d'effectuer les prétraitements spatiaux ainsi que des analyses statistiques individuelles et de groupe.

Le traitement d'un examen proposé par SPM comprend les étapes suivantes :

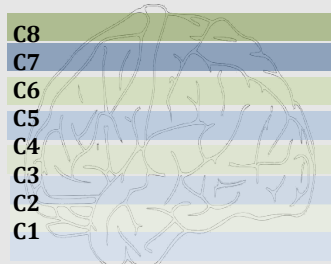
**- Les transformations spatiales** dans l'ordre chronologique :

1. Correction du décalage d'acquisitions entre les coupes (« slice timing »)
2. Réalignement (« realign »)
3. Recalage (« coregister »)
4. Normalisation spatiale (« normalise »)
5. Lissage spatial (« smoothing » spatial).

**- Le traitement statistique** : Analyse statistique, à l'aide d'un modèle linéaire généralisé, appliquée sur les voxels des volumes fonctionnels.

#### 4. 1. TRANSFORMATIONS SPATIALES

- 1) **Correction du décalage d'acquisition entre les coupes : « Slice timing » :** Un volume fonctionnel est la résultante de l'acquisition d'un nombre défini de coupes axiales pour couvrir l'ensemble du cerveau pendant une durée appelé temps de répétition (TR). Les coupes n'étant pas acquises de manière simultanée mais successivement (mode entrelacé dans notre protocole), il y a donc un décalage temporel non négligeable (de l'ordre du TR) entre l'acquisition de la première coupe et de la dernière. Ce traitement permet alors de considérer les coupes d'un volume comme étant acquises au même instant grâce à une interpolation temporelle appliquée par rapport à une coupe de référence choisie dans le volume.



Acquisition des coupes en mode entrelacé : coupes impaires avant (c1, c3, c5, c7 en dégradé de bleu sur le schéma) et coupes paires ensuite (c2, c4, c6, c8 en dégradé de vert).

Code couleur de l'ordre temporel d'acquisition :

c1 c3 c5 c7 c2 c4 c6 c8  
t=0 t=TR



Choix de la coupe de référence. Cette coupe est choisie comme étant la plus proche du milieu temporel de l'acquisition, ce temps est égal à  $TR/2$  (ainsi dans notre exemple la coupe c2 sera choisie).



Recalage de toutes les coupes par rapport à la coupe de référence par interpolation temporelle. Toutes les coupes sont alors considérées comme étant acquises au même instant.

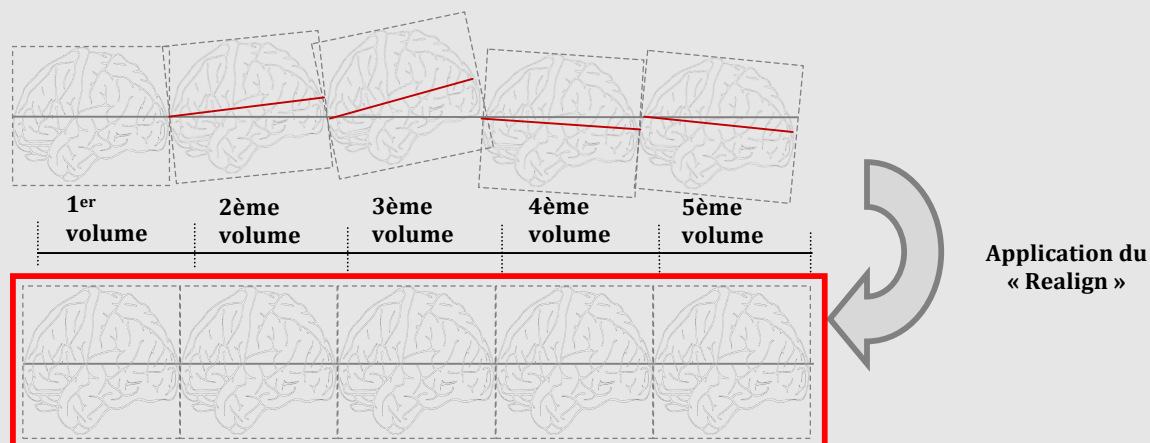
Nouveau code couleur de l'ordre temporel après correction :

c1 c3 c5 c7 c2 c4 c6 c8

t=TR/2 pour toutes les coupes

## 2) Correction des mouvements de la tête entre les volumes d'acquisition (réalignement) ; «Realign» :

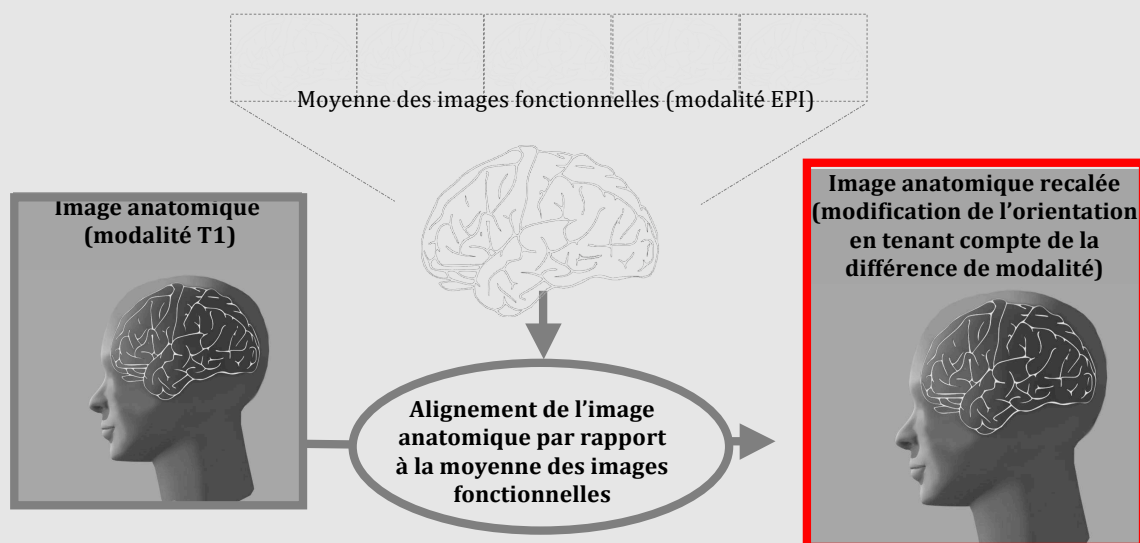
Le réalignement est une étape de correction sur les volumes fonctionnels pour tenir compte des mouvements de la tête qui ont eu lieu pendant l'acquisition. En effet, bien que la tête du sujet soit maintenue, il y a toujours des dérives minimales qui décalent les volumes fonctionnels entre eux lors de l'acquisition d'une série des volumes fonctionnels. Il faut donc apporter une correction pour permettre un recalage géométrique parfait entre chaque volume fonctionnel. Le déplacement étant supposé rigide, l'outil « Realign » calcul 6 paramètres de déplacements (3 paramètres de translation et 3 paramètres de rotation) pour chaque voxel par rapport à un volume de référence (1er volume de la série). A l'issue de ce traitement, on obtient également une image moyenne des volumes corrigés, qui nous servira par la suite pour recaler les images fonctionnelles avec l'image anatomique.



Exemple de correction de mouvement avec les biais des angles (en rouge sur les volumes avant correction) alignés par rapport au 1<sup>er</sup> volume, ainsi tous les volumes auront finalement la même orientation

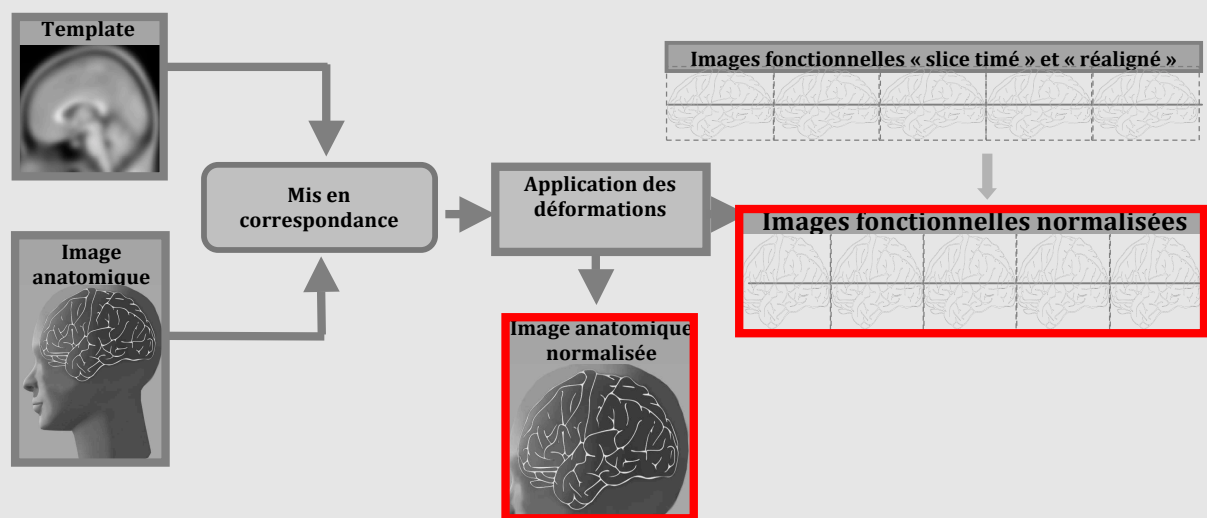
## 3) Recalage anatomo-fonctionnel : « Coregister » :

Cet outil permet de recaler des images issues d'une même modalité, ou des images issues de modalités différentes (ce qui sera notre cas). Typiquement, on l'utilise pour mettre en correspondance l'image anatomique (contraste T1) avec les images fonctionnelles (contraste EPI) d'un même sujet. Pour ce faire nous utilisons l'image moyenne des volumes EPI calculée précédemment à l'aide du réalignement pour réorienter l'image anatomique (l'acquisition de l'image anatomique étant généralement placée en fin de session, le décalage peut être important avec cette moyenne, ce traitement est donc nécessaire).



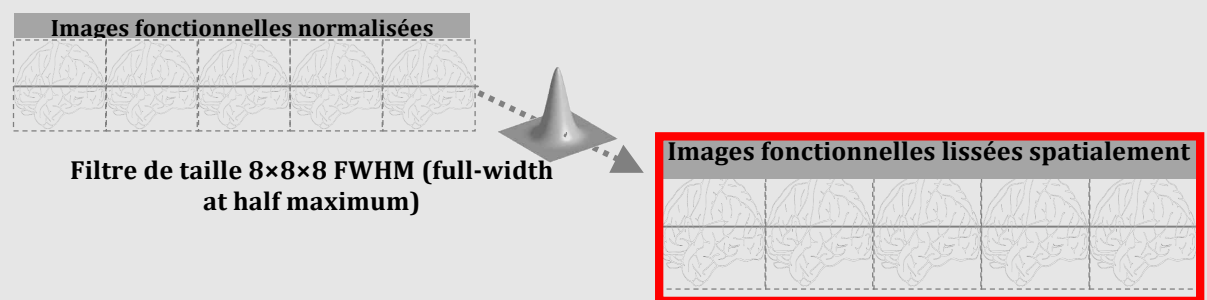
#### 4) Normalisation spatiale : « Normalise » :

Les cerveaux des sujets étant très différents entre eux, il est alors impossible d'effectuer des comparaisons inter-sujets et d'étudier les effets de groupe, sans la nécessité de les placer sur une référence commune. Le but de la normalisation est donc de repositionner et de déformer les volumes anatomiques et fonctionnels pour le plonger dans un espace de référence bien connu. Pour ce faire, SPM possède plusieurs volumes de référence que l'on appelle « template » (ou gabarit en français) sur lesquels on va s'appuyer. Ce cerveau de référence peut prendre différentes formes. En effet, il peut s'agir, selon les cas, d'un cadre stéréotaxique tel que défini par Talairach (c'est-à-dire une boîte tridimensionnelle sans référence à une image IRM), d'une image IRM d'un seul sujet, ou encore, d'une image IRM moyenne de plusieurs sujets comme celle proposée par le Montreal Neurobiological Institute (MNI). La connaissance de l'espace de référence nous permettra de faire des correspondances anatomiques sur les activations à l'aide de coordonnées géométriques, et donc de comparer des activations entre les différents sujets en contournant les problèmes posés par la variabilité anatomo-fonctionnelle inter-individuelle. Le calcul des déformations se fait par l'intermédiaire d'une matrice de transformation entre les volumes et le template qui se caractérise par 6 paramètres de déplacement (comme pour le réaligement) et 6 paramètres de déformation (zoom et cisaillement).



#### 5) Lissage spatiale : « Smooth » :

Cette étape permet d'appliquer un lissage spatial avec un noyau gaussien sur tous les volumes fonctionnels. Les données d'IRM fonctionnelle présentant des corrélations spatiales (le signal acquis dans un voxel n'est pas indépendant du signal acquis dans les voxels voisins), il est difficile d'estimer les effets de ces corrélations sur les analyses statistiques. Ainsi pour contourner ce problème, un lissage spatial avec un filtre passe-bas connu (gaussien) est appliqué de façon à ce que les corrélations spatiales soient à présent connues. De plus, ce filtrage passe bas permet d'enlever le bruit haute fréquence dans le signal et de gommer au maximum les différences résiduelles des propriétés hémodynamiques et anatomiques inter-sujets. Par ailleurs, le lissage présente l'intérêt d'accroître la normalité de nos données (théorème de la limite centrale) et donc d'augmenter la validité des tests statistiques effectués par la suite.



## 4. 2. TRAITEMENT STATISTIQUE

### 4. 2. 1. LE MODÈLE LINÉAIRE GÉNÉRALISÉ SOUS SPM

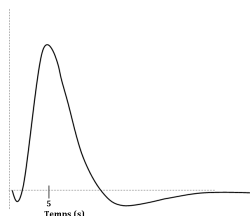
L'analyse statistique individuelle des données d'IRMf avec le logiciel « Statistical Parametric Mapping » (SPM) utilise une approche univariée de masse basée sur le modèle linéaire général<sup>6</sup> (MLG ou GLM en anglais). Le LGL est alors utilisé afin d'effectuer les tests univariés appropriés au niveau de chaque voxel. Des inférences quant aux effets qui ont été introduits délibérément dans l'expérience ou à un effet de non intérêt sont basées sur des statistiques de type t de Student ou de type F de Fischer.

### 4. 2. 2. CONSTRUCTION DE LA MATRICE DE DESSIN DU MLG EN FONCTION DU PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL ET MISE EN CORRESPONDANCE AVEC LES DONNÉES IRMF PRÉTRAITÉES

- Définition du modèle linéaire généralisé sous SPM : Pour un élément de volume (voxel), le MLG se définit comme suit :  $Y = \beta X + \varepsilon$

Y : données observées. Ce paramètre représente le déroulement temporel des données IRMF acquises et prétraitées, associé au voxel ;  $\beta$  : paramètres du modèle, ce sont les paramètres que le MLG estime et qui indiquent le degré d'implication du voxel par rapport au protocole expérimental ; X : matrice de dessin ;  $\varepsilon$  : erreur résiduelle.

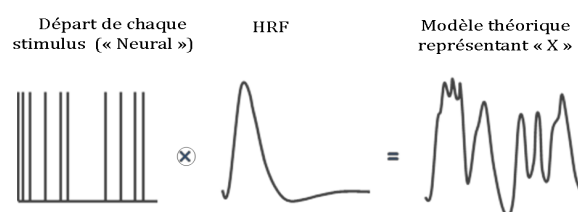
- Spécification de la matrice de dessin : La matrice de dessin (« design matrix ») définit le dessin expérimental du protocole, adapté aux hypothèses hémodynamiques du cerveau.



Hemodynamic Response Function (HRF)

Le dessin matrix, est le reflet de la réponse hémodynamique considérée comme théoriquement idéale, mesurée sur une région du cerveau répondant favorablement aux stimuli présentés. Cette réponse idéale, pour un stimulus, est appelée fonction de réponse hémodynamique dite canonique (« Hemodynamic Response Function », HRF). Elle est schématisée ci-dessous :

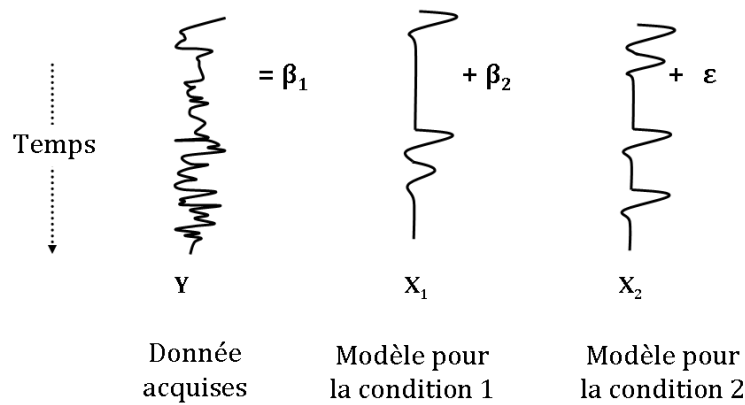
SPM modélise ainsi ce signal théorique en convoluant chaque départ des stimuli associés à une condition, avec ce signal de référence, comme le représente la figure ci-dessous :



Construction d'une colonne de la matrice de dessin « X »

<sup>6</sup> Le modèle linéaire général n'est autre qu'une équation qui exprime les évolutions temporelles des pixels en une combinaison linéaire de facteurs explicatifs (facteurs d'intérêt et facteurs de non-intérêt), auxquels se rajoute un terme d'erreur supposé fluctuer normalement.

La matrice dessin est alors composée de l'association de ces modèles pour toutes les conditions de notre protocole expérimental. Ces modèles sont placés en colonne et sont appelés « regressseurs ». La matrice de dessin est alors intégrée au MLG pour être comparée aux données acquises :



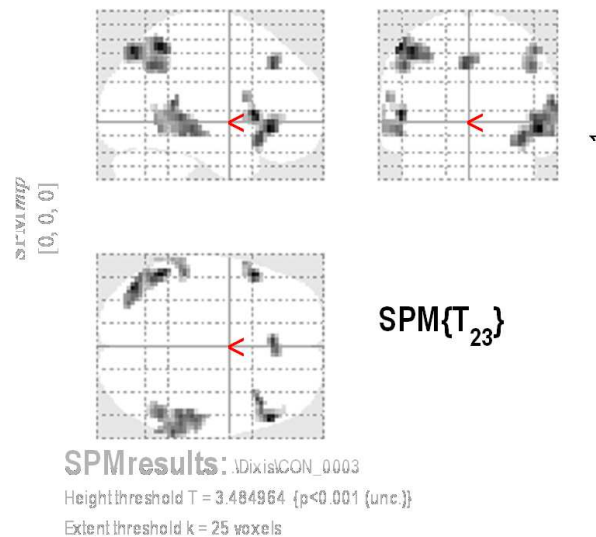
Schématisation du MLG pour un voxel avec la modélisation de deux conditions représentées par  $X_1$  et  $X_2$

#### 4. 2. 3. ESTIMATION DES PARAMÈTRES DU MLG EN UTILISANT UNE APPROCHE CLASSIQUE OU BAYÉSIENNE

L'étape d'estimation des paramètres  $\beta$  du modèle a donc pour objectif de faire correspondre au mieux les données acquises à la matrice de dessin ou, en termes mathématiques, de faire en sorte que la variance de l'erreur résiduelle  $E$  soit minimale. Une fois que les paramètres  $\beta$  ont été estimés, ils sont utilisés lors de l'étape de définition et d'estimation des contrastes (test statistique de « Student » ou de « Fischer ») pour comparer de manière statistique les différentes conditions expérimentales liées au protocole.

#### 4. 2. 4. PRODUCTION DES CARTES STATISTIQUES PARAMÉTRIQUES (SPMS) ET VISUALISATION DES RÉSULTATS

Ainsi selon le seuil statistique choisi (choix de la valeur du « p »), une carte représentant les voxels ayant « survécu » au test statistique, défini comme voxels « activés », est représentée dans un espace de référence en coordonnée MNI (« Montreal Neurological Institute »). Cette schématisation, représentée ci-dessous, est appelé « glass-brain » (cerveau transparent) et représente les activations projetées sur trois coupes de références (axiales, coronales et sagittales).



#### 4. 2. 5. POURCENTAGE DU CHANGEMENT DE SIGNAL BOLD

Cette méthode consiste à extraire, pour chacun des individus, l'ampleur du changement du signal (valeurs des paramètres estimés,  $\beta$ ) de chaque voxel d'une région prédéfinie (soit sur base des activations fonctionnelles, soit sur base des repères anatomiques, soit par une combinaison des deux). En effet, le modèle linéaire général ( $Y = X\beta + \epsilon$ ) que SPM8 utilise durant l'analyse statistique permet d'estimer des paramètres  $\beta$ , reflétant la corrélation entre le signal recueilli  $Y$  et le modèle  $X$  que nous définissons en introduisant des contrastes, et ce pour chaque voxel. Pour une condition, c'est-à-dire un régresseur de la matrice de dessin  $X$ , ce paramètre reflète le niveau d'implication de chaque voxel par rapport à la condition choisie, produisant une estimation de son activité hémodynamique. De plus, dans le modèle, est ajoutée automatiquement une colonne qui reflétera directement la moyenne temporelle du signal en termes de valeur de  $\beta$  (il s'agit du régresseur constant). Ainsi pour un voxel donné, on peut interpréter les activations via la représentation de la valeur du paramètre  $\beta$  pour une condition donnée par rapport au  $\beta$  moyen. C'est ce que l'on appelle le « % signal change » et son calcul est caractérisé par la formule : [% signal change =  $\beta$  (condition) x 100 /  $\beta$  (régresseur constant)]. Ce calcul correspond au pourcentage local du changement de signal (*i.e.*, local signal change). En effet, le paramètre estimé  $\beta$  représente uniquement le pourcentage global de changement car SPM normalise automatiquement les données de chaque voxel par le facteur  $100/g$  où  $g$  correspond à la moyenne de l'ensemble des voxels de tous les volumes de la session (cette opération est appelé le « grand mean scaling »). Ainsi, pour avoir le « pourcentage signal change » réel, il faut normaliser le bêta de chaque voxel par rapport au bêta moyen de la session. On a donc une représentation de l'activation du voxel pour la condition donnée en termes de pourcentage d'activation par rapport à la moyenne du signal dans la session. Ainsi on se trouve dans une modalité identique pour chaque session et on peut ainsi effectuer des comparaisons inter-session et inter-sujets pour une ou plusieurs régions données.





## 5. ANNEXE V : TABLEAUX DES RÉSULTATS ISSUS DE L'ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES IRMF DE L'ÉTUDE 6

Les différents tableaux ci-dessous sont issus des analyses réalisées sous SPM8 (traitement des données du Localizer et ANOVA réalisée pour la tâche expérimentale). La légende suivante est commune à tous les tableaux : x, y, z indiquent les coordonnées MNI, respectivement selon les dimensions gauche-droite, rostro-caudale et ventro-dorsale. k est le nombre de voxels activés dans le cluster, T est le t de Student, G est l'hémisphère gauche, D est l'hémisphère droit et BA est l'aire de Brodmann de la région activée. La nomenclature AAL est également mise à disposition.

### 1. Résultats des jeunes adultes et des personnes âgées saines

#### 1.1. Résultats obtenus au Localizer

Tableau I. Activations IRMF obtenues chez les jeunes adultes lors de la séquence de Localizer. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.001$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	k	x	y	z	T
Visages > Paysages + Images Brouillées	Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R	21	149	57	-58	6	8.28
	Temporal supérieur	D	Temporal_Sup_R	22	41	57	-41.8	13	5
	Gyrus fusiforme	D	Fusiform_R	37	13	43.5	-44.5	-25.5	5.73
	Hippocampe	D	Hippocampus_R	28	75	21.9	-6.7	-15	7.99
	Amygdale	D	Amygdala_R	34	23	24.6	-6.7	-11.5	6.09
	Amygdale	G	Amygdala_L	34	19	-21.30	-4	-15	6.67
	Hippocampe	G	Hippocampus_L	34	28	-18.6	-12.1	-15	5.39
	Temporal inférieur	G	Temporal_Inf_L	37	6	-42.9	-44.5	-25.5	5.25
	Gyrus fusiforme	G	Fusiform_L	37	10	-40.2	-44.5	-22	3.99
	Temporal supérieur	G	Temporal_Sup_L	22	2	-61.8	-52.6	16.5	4.75
	Lobule paracentral	G	Paracentral_Lobule_L	6	4	-2.4	-22.9	55	4.12
	Occipital Inférieur	G	Occipital_Inf_L	19	1	-48.3	-74.2	-4.5	4.01
	Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	37	7	-51	-68.8	-1	4.15
	Cervelet	G	Cerebelum_Crus1_L		6	-45.6	-47.2	-29	5.32
	Cervelet	D	Cerebelum_6_R		6	40.8	-44.5	-29	4.47
Paysages + Images Brouillées > Visages	Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	19	224	-29.4	-79.6	16.5	9.22
	Occipital inférieur	G	Occipital_Inf_L	18	18	-24	-93.1	-11.5	4.10
	Gyrus fusiforme	G	Fusiform_L	36	206	-24	-44.5	-15	8.10
	Gyrus fusiforme	D	Fusiform_R	37	241	21.9	-36.4	-18.5	7.66
	Gyrus parahippocampique	D	Parahippocampal_R	35	30	30	-36.4	-11.5	4.6
	Gyrus lingual	D	Lingual_R	18	200	11.1	-87.7	-11.5	6.88
	Occipital moyen	D	Occipital_Mid_R	19	205	30	-82.3	9.5	8.29
	Occipital Inférieur	D	Occipital_Inf_R	18	24	32.7	-87.7	-4.5	4.77
	Cuneus	D	Cuneus_R	7	15	11.1	-87.7	41	4.56
	Occipital supérieur	D	Occipital_Sup_R	19	88	21.9	-87.7	34	4.5
	Fissure calcarine	D	Calcarine_R	17	68	16.5	-93.1	-1	7.25
	Cervelet	G	Cerebelum_4_5_L		18	-18.6	-44.5	-18.5	4
	Cervelet	D	Cerebelum_4_4_R		42	21.9	-44.5	-25.5	4.08

*Tableau II.* Activations IRMf obtenues chez les personnes âgées saines lors de la séquence de Localizer. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.001$ , sauf pour  $**p < 0.005$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	$k$	$x$	$y$	$z$	$T$
Visages > Paysages + Images Brouillées	Précuneus	D	Precuneus_R	7	78	5.7	-68.8	30.5	8.51
	Précuneus	G	Precuneus_L	31	48	-2.4	-68.8	30.5	5.59
	Cuneus	D	Cuneus_R	7	27	5.7	-76.9	30.5	6.69
	Cuneus	G	Cuneus_L	7	24	0.3	-66.1	23.5	4.51
	Gyrus cingulaire moyen	D	Cingulum_Mid_R	23	35	0.3	-31	30.5	6.18
	Gyrus cingulaire moyen	G	Cingulum_Mid_L	23	9	0.3	-25.6	34	5.3
	Amygdale	G	Amygdala_L	34	7	-18.6	-6.7	-15	5.47
	Hippocampe	G	Hippocampus_L	28	12	-18.6	-12.1	-15	4.59
	Hippocampe	D	Hippocampus_R	28	6	24.6	-9.4	-11.5	4.45
	Amygdale	D	Amygdala_R	28	2	24.6	-6.7	-11.5	4.33
	Gyrus angulaire	G	Angular_L	39	5	-40.2	-55.3	30.5	4.15
	Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R	22	48	54.3	-39.1	2.5	5.96
	Temporal supérieur	D	Temporal_Sup_R	13	41	51.6	-44.5	20	5.09
	Fusiforme	D	Fusiform_R	37	8	43.5	-47.2	-22	6.57
	Temporal inférieur	D	Temporal_Inf_R	37	19	46.2	-44.5	-22	5.65
	Fusiforme	G	Fusiform_L	37	15	-40.2	-68.8	-15	3.68**
Paysages + Images Brouillées > Visages	Gyrus fusiforme	D	Fusiform_R	37	203	30	-49.9	-15	13.23
	Gyrus fusiforme	G	Fusiform_L	37	183	-26.7	-49.9	-15	13.08
	Occipital moyen	D	Occipital_Mid_R	19	99	30	-82.3	16.5	8.96
	Gyrus lingual	D	Lingual_R	18	172	13.8	-85	-8	8.54
	Fissure calcarine	D	Calcarine_R	18	70	11.1	-90.4	9.5	6.81
	Fissure calcarine	G	Calcarine_L	17	27	-2.4	-87.7	-1	4.3
	Gyrus lingual	G	Lingual_L	18	49	-7.8	-79.6	-11.5	4.57
	Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	19	137	-26.7	-87.7	13	9.87
	Pariétal supérieur	G	Parietal_Sup_L	7	55	-21.3	-74.2	41	5.9
	Pariétal supérieur	D	Parietal_Sup_R	7	40	24.6	-76.9	51.5	5.09
	Occipital supérieur	D	Occipital_Sup_R	19	25	24.6	-85	13	6.44
	Cuneus	D	Cuneus_R	7	9	21.9	-60.7	20	6.43
	Gyrus parahippocampique	D	ParaHippocampal_R	35	24	21.9	-41.8	-4.5	4.21
	Cervelet	G	Cerebelum_6_L		50	-13.2	-76.9	-15	4.31
	Cervelet	D	Cerebelum_6_R		40	24.6	-79.6	-18.5	4.09

*Tableau III.* Activations IRMf obtenues lors de la comparaison de groupe entre sujets jeunes et personnes âgées saines, pour la séquence de Localizer. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.005$ , sauf pour  $**p < 0.009$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	$k$	$x$	$y$	$z$	$T$
Jeunes > Âgés	Opercule rolandique	G	Rolandic_Oper_L	43	5	-40.2	-17.5	20	2.71**
	Insula	D	Insula_R	38	7	46.2	4.1	-8	2.41**
	Gyrus postcentral	G	Postcentral_L	3	10	-42.9	-25.6	55	2.64**
Âgés > Jeunes	Noyau caudé	G	Caudate_L		15	-13.2	14.9	6	3.38
	Noyau caudé	D	Caudate_R		17	16.5	12.2	9.5	3.07
	Bulbe olfactif	G	Olfactory_L	25	2	-15.9	9.5	-15	3.12
	Cingulum antérieur	D	Cingulum_Ant_R	32	19	13.8	31.1	27	3.5
	Cingulum antérieur	G	Cingulum_Ant_L	32	5	-10.5	25.7	30.5	3.05
	Frontal moyen	D	Frontal_Mid_R	9	10	24.6	39.2	30.5	2.96
	Fusiforme	G	Fusiform_L	18	9	-24	-76.9	-15	3.32
	Précuneus	G	Precuneus_L	7	30	-7.8	-76.9	51.5	3.39
	Précuneus	D	Precuneus_R	7	24	11.1	-66.1	58.5	3.25
	Pariétal supérieur	D	Parietal_Sup_R	7	4	16.5	-66.1	58.5	2.89
	Cuneus	D	Cuneus_R	19	9	11.1	-85	34	3.22
	Pariétal supérieur	G	Parietal_Sup_L	7	2	-13.2	-71.5	55	3.03

## 1.2. Tâche implicite: Analyse de la Variance (ANOVA)

Tableau IV. Effet principal de l'âge : structures cérébrales s'activant de façon différentielle selon le groupe d'appartenance (jeunes, âgés) indépendamment du type de filtrage des images présentées.  $p < 0.005$ .

Régions	H	AAL	BA	k	x	y	z	T
Fusiforme	D	Fusiform_R	36	8	30	-33.7	-18.5	11.17
Gyrus parahippocampique	D	ParaHippocampal_R	36	2	32.7	-31	-18.5	10.19
Frontal supérieur	D	Frontal_Sup_R	6	6	21.9	-6.7	62	10.64

Tableau V. Effet principal du filtrage : structures s'activant de façon différentielle selon le type de fréquence spatiale des images présentées, indépendamment du groupe d'appartenance (jeunes, âgés).  
Seuil de significativité fixé à  $p < 0.001$  sauf pour \*\* $p < 0.005$ .

Régions	H	AAL	BA	k	x	y	z	T
Putamen	G	Putamen_L		37	-29.4	-4	-8	27.94
Hippocampe	G	Hippocampus_L	34	5	-32.1	-12.1	-11.5	13.69
Amygdale	G	Amygdala_L	34	4	-24	-6.7	-11.5	12.93
Fusiforme	G	Fusiform_L	37	8	-32.1	-52.6	-11.5	15.71
Pallidum	G	Pallidum_L		5	-24	-6.7	-4.5	12.21
Putamen	D	Putamen_R		33	32.7	-4	-4.5	21.46
Hippocampe	D	Hippocampus_R	34	1	21.9	-9.4	-11.5	13.13
Amygdale	D	Amygdala_R	34	6	24.6	-4	-11.5	9.07**
Pallidum	D	Pallidum_R		3	30	-12.1	-4.5	13.18
Postcentral	D	Postcentral_R	4	2	38.1	-22.9	48	13.84
Précentral	D	Precentral_R	4	5	32.7	-22.9	51.5	14.97
Lingual	D	Lingual_R	18	1	3	-68.8	-1	12.28
lingual	G	Lingual_L	18	2	-2.4	-71.5	-1	13.5

Tableau VI. Effet d'interaction entre l'âge et le type de filtrage : activations différentielles entre les groupes selon le type de fréquence spatiale des images de peur présentées [comparaison axée sur le contraste BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre]. Seuil de significativité fixé à  $p < 0.001$  sauf pour \*\* $p < 0.005$ .

Régions	H	AAL	BA	k	x	y	z	T
Temporal moyen	G	Temporal_Mid_L	39	8	-56.4	-60.7	20	15.69
Gyrus angulaire	G	Angular_L	39	9	-51	-63.4	27	13.36
Gyrus supramarginal	G	SupraMarginal_L	40	1	-51	-52.6	23.5	9.99**
Pariétal inférieur	G	Parietal_Inf_L	39	1	-48.3	-60.7	41	9.85**
Cingulum antérieur	G	Cingulum_Ant_L	32	16	-2.4	50	2.5	12.43**
Frontal supérieur médian	G	Frontal_Sup_Medial_L	10	1	0.3	55.4	2.5	10.58**
Frontal supérieur médian	D	Frontal_Sup_Medial_R	10	1	3	52.7	2.5	9.06**
Thalamus	D	Thalamus_R		2	19.2	-9.4	-1	9.66**
Pallidum	D	Pallidum_R		1	21.9	-6.7	-1	8.38**
Gyrus angulaire	D	Angular_R	39	6	54.3	-63.4	27	11.03**

## 1.3. Tâche explicite: Analyse de la Variance (ANOVA)

Tableau VII. Effet principal de l'âge : structures cérébrales s'activant de façon différentielle selon le groupe d'appartenance (jeunes, âgés) indépendamment du type de filtrage des images présentées.  $p < 0.005$ .

Régions	H	AAL	BA	k	x	y	z	T
Postcentral	D	Postcentral_R		33	32.7	-31	51.5	25.02
Précentral	D	Precentral_R		4	32.7	-25.6	55	12.08
Fusiforme	D	Fusiform_R	36	10	32.7	-33.7	-18.5	20.03
Région parahippocampique	D	ParaHippocampal_R		3	32.7	-31	-18.5	14.58
Temporal moyen	G	Temporal_Mid_L		19	-53.7	-63.4	2.5	17.75
Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L		3	-48.3	-71.5	-1	14.14

Supramarginal	G	SupraMarginal_L		7	-61.8	-41.8	23.5	13.97
Précentral	G	Precentral_L	8	5	-45.6	4.1	44.5	13.35
Frontal moyen	G	Frontal_Mid_L	8	16	-48.3	14.9	41	17.12

*Tableau VIII.* Effet principal du filtrage : structures s'activant de façon différentielle selon le type de fréquence spatiale des images présentées, indépendamment du groupe d'appartenance (jeunes, âgés).  
Seuil de significativité fixé à  $p < 0.005$ .

Régions	H	AAL	BA	k	x	y	z	T
Frontal inférieur (pars triangularis)	G	Frontal_Inf_Tri_L		15	-40.2	25.7	9.5	16.91
Frontal inférieur (pars opercularis)	G	Frontal_Inf_Oper_L		36	-51	12.2	13	15.5
Précentral	G	Precentral_L	9	9	-48.3	12.2	30.5	14.26
Insula	D	Insula_R	13	8	38.1	20.3	6	14.68
Frontal inférieur (pars triangularis)	D	Frontal_Inf_Tri_R		2	40.8	23	6	13.95
Frontal inférieur (pars opercularis)	D	Frontal_Inf_Oper_R		6	51.6	14.9	34	12.64
Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R		5	46.2	-44.5	9.5	14.88
Temporal supérieur	D	Temporal_Sup_R		2	48.9	-41.8	13	12.76

*Tableau IX.* Effet d'interaction entre l'âge et le type de filtrage : activations différentielles entre les groupes selon le type de fréquence spatiale des images de peur présentées (comparaison axée sur le contraste BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre). Seuil de significativité fixé à  $p < 0.005$ .

Régions	H	AAL	BA	k	x	y	z	T
Frontal supérieur	G	Frontal_Sup_L	6	5	-21.3	1.4	62	13.79
Aire motrice suppl	G	Supp_Motor_Area_L	6	1	-15.9	1.4	62	8.63
Frontal moyen	G	Frontal_Mid_L	6	1	-24	1.4	62	9.10
Insula	G	Insula_L	13	4	-40.2	-4	9.5	11.34
Opécule Rolandique	G	Rolandic_Oper_L	13	22	-42.9	-4	9.5	9.79
Gyrus supramarginal	G	SupraMarginal_L	40	7	-59.1	-31	34	11.87
Hippocampe	G	Hippocampus_L	28	14	-26.7	-31	-8	10.91
Gyrus parahippocampique	G	ParaHippocampal_L	35	1	-15.9	-36.4	-11.5	10.34
Cervelet	D	Cerebelum_4_5_R		8	13.8	-41.8	-11.5	13.06
Gyrus lingual	D	Lingual_R	19	6	16.5	-41.8	-11.5	8.42
Opécule rolandique	D	Rolandic_Oper_R	13	5	40.8	-	20	9.13
						20.20		
Insula	D	Insula_R	13	5	35.4	-28.3	20	9.28

# 1. Résultats des patients « Alzheimer »

## 1.1. Sujet n°1

Tableau X. Activations IRMf obtenues chez le sujet n°1 lors de la séquence de Localizer. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.001$ , sauf pour \*\* $p < 0.005$ , et \*\*\* $p < 0.02$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	k	x	y	z	T
Visages > Paysages + Images brouillées	Gyrus de Heschl	D	Heschl_R	22	3	67.8	-1.3	6	4.37
	Opércule rolandique	D	Rolandic_Oper_R	6	10	51.6	-4	9.5	3.55
	Fusiforme	D	Fusiform_R	37	5	40.8	-39.1	-22	3.5
	Frontal inférieur (pars opercularis)	D	Frontal_Inf_Oper_R	9	7	40.8	20.3	30.5	3.48
	Aire motrice suppl	G	Supp_Motor_Area_L	6	5	0.3	6.8	55	3.43
	Opércule rolandique	G	Rolandic_Oper_L	22	7	-61.8	4.1	2.5	3.73
	Fusiforme	G	Fusiform_L	37	5	-40.2	-44.5	-25.5	3.72
	Gyrus précentral	D	Precentral_R	9	28	48.9	6.8	30.5	3.03**
	Frontal inférieur (pars triangularis)	D	Frontal_Inf_Tri_R	9	1	43.5	23	30.5	3.21
	Pole temporal supérieur	G	Temporal_Pole_Sup_L	47	13	-45.6	23	-15	3.13**
	Frontal inférieur (pars orbitalis)	D	Frontal_Inf_Orb_R	47	10	46.2	23	-11.5	2.74**
	Pariétal inférieur	G	Parietal_Inf_L	40	16	-56.4	-49.9	44.5	3.32**
	Pariétal inférieur	D	Parietal_Inf_R	40	5	59.7	-47.2	44.5	2.70**
	Temporal supérieur	D	Temporal_Sup_R	22	15	57	-47.2	20	3.16**
	Temporal moyen	G	Temporal_Mid_L	21	26	-61.8	-47.2	-4.5	3.35**
	Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	19	7	-40.2	-87.7	-4.5	2.79**
	Amygdale	G	Amygdala_L	28	8	-24	-1.3	-22	2.41***
	Occipital inférieur	G	Occipital_Inf_L	19	2	-45.6	-82.3	-4.5	2.92**
	Occipital inférieur	D	Occipital_Inf_R	19	2	46.2	-76.9	-4.5	2.63**
	Cervelet	G	Cerebelum_6_L		15	-40.2	-52.6	-25.5	4.16**
Paysages + Images brouillées > Visages	Frontal supérieur	D	Frontal_Sup_R	10	20	30	60.8	13	4.51
	Frontal moyen	D	Frontal_Mid_R	10	6	38.1	55.4	13	3.51
	Fusiforme	D	Fusiform_R	37	13	27.3	-41.8	-18.5	4.46
	Fusiforme	G	Fusiform_L	37	6	-29.4	-44.5	-18.5	3.65
	Cervelet	G	Cerebelum_4_5_L		3	-26.7	-41.8	-22	2.74**
	Cervelet	D	Cerebelum_4_5_R		14	19.2	-41.8	-18.5	2.69**

Tableau XI. Activations IRMf obtenues chez le sujet n°1 lors de la tâche expérimentale implicite pour le contraste [BFS peur > HFS peur] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.005$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	k	x	y	z	T
BFS peur > HFS peur	Hippocampe	G	Hippocampus_L	34	14	-13.2	-6.7	-18.5	3.22
	Gyrus parahippocampique	G	Parahippocampal_L	34	4	-13.2	-1.3	-18.5	2.77
	Amygdale	G	Amygdala_L	34	2	-15.9	-4	-18.5	2.92
	Hippocampe	D	Hippocampus_R	34	2	21.9	-1.3	-22	2.94
	Amygdale	D	Amygdala_R	34	4	24.6	1.4	-22	2.8
	Gyrus parahippocampique	D	ParaHippocampal_R	34	1	21.9	1.4	-22	2.78
	Cervelet	G	Cerebelum_Crus1_L		5	-42.9	-66.1	-29	2.90
HFS peur > BFS peur	Cingulum antérieur	G	Cingulum_Ant_L	32	9	-5.10	41.9	-1	2.88

*Tableau XII.* Activations IRMf obtenues chez le sujet n°1 lors de la tâche expérimentale implicite pour le contraste d'interaction [BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.001$ , sauf pour \*\* $p < 0.005$  et \*\*\* $p < 0.008$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	<i>k</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i>
BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre	Hippocampe	G	Hippocampus_L	28	6	-18.6	-14.8	-18.5	3.21
	Gyrus	G	ParaHippocampal_L	34	1	-13.2	-4	-18.5	2.64**
	parahippocampique								
	Hippocampe	D	Hippocampus_R	34	1	21.9	-1.3	-22	2.83***
	Amygdale	D	Amygdala_R	34	4	24.6	1.4	-22	2.57***
HFS peur – HFS neutre > BFS peur – BFS neutre	Frontal inférieur ( <i>pars opercularis</i> )	D	Frontal_Inf_Oper_R	22	5	51.6	12.2	2.5	3.27**
	Insula	D	Insula_R	13	12	40.8	-4	6	2.97**
	Opercula rolandique	D	Rolandic_Oper_R	22	4	51.6	6.8	2.5	2.64**
	Frontal inférieur (pars triangularis)	G	Frontal_Inf_Tri_L	9	5	-51	14.9	27	2.95**

*Tableau XIII.* Activations IRMf obtenues chez le sujet n°1 lors de la tâche expérimentale explicite pour le contraste [BFS peur > HFS peur] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.005$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	<i>k</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i>
BFS neg > HFS neg	Fusiforme	G	Fusiform_L	19	9	-40.2	-68.8	-18.5	3.41
	Cervelet	G	Cerebelum_Crus1_L		2	-40.2	-68.8	-22	2.85
	Cervelet	G	Cerebelum_Crus2_L		11	-24	-76.9	-39.5	2.97
	Région parahippocampique	D	ParaHippocampal_R		5	32.7	-44.5	-4.5	3.40
	Precuneus	D	Precuneus_R		2	24.6	-44.5	6	2.95
	Noyau caudé	G	Caudate_L		5	-5.1	6.8	-4.5	3.07
	Cingulum moyen	D	Cingulum_Mid_R	24	7	8.4	-14.8	44.5	2.85
	Insula	G	Insula_L	13	7	-37.5	12.2	-4.5	2.72
	Pallidum	G	Pallidum_L		5	-10.5	1.4	-1	3.06
	Cervelet	G	Cerebelum_6_L		5	-34.8	-68.8	-22	2.95
HFS neg > BFS neg	Occipital inférieur	D	Occipital_Inf_R		20	38.1	-87.7	-8	3.39
	Temporal inférieur	D	Temporal_Inf_R		8	51.6	-58	-11.5	3.36
	Cervelet	D	Cerebelum_Crus1_R		6	48.9	-60.7	-36	3.09
	Frontal moyen	D	Frontal_Mid_R		7	40.8	47.3	6	2.94
	Aire motrice suppl	G	Supp_Motor_Area_L	6	5	-10.5	9.5	69	2.96

*Tableau XIV.* Activations IRMf obtenues chez le sujet n°1 lors de la tâche expérimentale explicite pour le contraste d'interaction [BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.009$ , sauf pour \*\* $p < 0.04$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	<i>k</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i>
BFS neg – BFS neu > HFS neg – HFS neu	Gyrus parahippocampique	D	ParaHippocampal_R		6	27.3	-41.8	-4.5	2**
	Frontal inférieur	D	Frontal_Inf_Tri_R	46	5	48.9	31.1	13	1.88**
	Putamen	G	Putamen_L		5	-21.3	6.8	9.5	2.04**
	Putamen	D	Putamen_R		1	21.9	4.1	9.5	1.82**
	Noyau caudé	D	Caudate_R		2	16.5	4.1	13	1.79**
HFS neg – BFS neu > HFS neg – BFS neu	Cervelet	D	Cerebelum_Crus1_R		5	51.6	-60.7	-36	2.82
	Pariétal supérieur	G	Parietal_Sup_L		3	-15.9	-74.2	41	2.
	Occipital supérieur	G	Occipital_Sup_L		1	-15.9	-68.8	37.5	2.5
	Cuneus	G	Cuneus_L		1	-15.9	-71.5	37.5	2.4

## 1.2. Sujet n°2

Tableau XV. Activations IRMf obtenues chez le sujet n°2 lors de la séquence de Localizer. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.001$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	k	x	y	z	T
Visages >	Fusifforme	G	Fusifform_L	19	60	-34.8	-74.2	-15	7.14
Paysages +	Occipital inférieur	G	Occipital_Inf_L	19	53	-40.2	-76.9	-4.5	3.38
Images	Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	19	23	-42.9	-76.9	-1	4.25
Brouillées	Cervelet	G	Cerebelum_Crus1_L		20	-45.6	-49.9	-29	5.48
	Temporal inférieur	G	Temporal_Inf_L	37	14	-48.3	-49.9	-25.5	3.41
	Temporal moyen	G	Temporal_Mid_L	22	60	-56.4	-49.9	2.5	3.95
	Hippocampe	G	Hippocampus_L	28	10	-15.9	-4	-11.5	4.58
	Amygdale	G	Amygdala_L	28	10	-15.9	-1.3	-11.5	4.05
	Hippocampe	D	Hippocampus_R	28	19	16.5	-9.4	-15	5.33
	Amygdale	D	Amygdala_R	34	5	19.2	-1.3	-11.5	3.66
	Occipital inférieur	D	Occipital_Inf_R	19	8	40.8	-74.2	-15	4.04
	Fusifforme	D	Fusifform_R	19	8	38.1	-74.2	-18.5	3.39
	Cervelet	D	Cerebelum_Crus_1_R		7	48.9	-44.5	-29	5.34
	Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R	39	44	46.2	-49.9	13	5.62
	Temporal inférieur	D	Temporal_Inf_R	37	11	46.2	-68.8	-8	5.11
	Noyau caudé	D	Caudate_R		6	21.9	12.2	20	3.82
	Noyau caudé	G	Caudate_L		1	-18.6	1.4	23.5	3.28
	Aire motrice suppl	G	Supp_Motor_Area_L	6	80	-7.8	-1.3	55	4.6
	Aire motrice suppl	D	Supp_Motor_Area_R	6	36	8.4	1.4	58.5	3.67
	Opércule rolandique	G	Rolandic_Oper_L	13	6	-42.9	6.8	16.5	3.75
	Gyrus précentral	G	Precentral_L	44	12	-53.7	6.8	16.5	3.32
	Frontal supérieur médi	D	Frontal_Sup_Medial_R	9	59	8.4	60.8	34	6.61
	Frontal supérieur median	G	Frontal_Sup_Medial_L	10	25	-2.4	60.8	30.5	4.25
Paysages +	Fusifforme	D	Fusifform_R	37	115	27.3	-41.8	-15	8.18
Images	Cervelet	D	Cerebelum_6_R		53	32.7	-41.8	-25.5	3.79
Brouillées	Gyrus	D	Parahippocampal_R	36	6	27.3	-41.8	-8	4.09
> Visages	parahippocampique								
	Fusifforme	G	Fusifform_L	37	109	-24	-49.9	-15	6.53
	Cervelet	G	Cerebelum_6_L		93	-32.1	-49.9	-25.5	4.13
	Cervelet	G	Cerebelum_Crus2_L		31	-40.2	-58	-43	4.3
	Cuneus	D	Cuneus_R		9	21.9	-55.3	20	6.06
	Précuneus	D	Precuneus_R		35	13.8	-55.3	20	4.14
	Occipital moyen	D	Occipital_Mid_R	39	185	46.2	-68.8	27	4.68
	Angulaire	D	Angular_R	39	41	48.9	-63.4	27	3.95
	Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	19	76	-42.9	-82.3	23.5	7.23



*Tableau XVI.* Activations IRMf obtenues chez le sujet n°2 lors de la tâche expérimentale implicite pour le contraste [BFS peur > HFS peur] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.001$ , sauf pour  $**p < 0.005$  et  $***p < 0.008$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	<i>k</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i>
BFS peur > HFS peur	Aire motrice suppl	D	Supp_Motor_Area_R	6	16	5.7	9.5	62	3.29**
	Aire motrice suppl	G	Supp_Motor_Area_L	6	6	0.3	9.5	58.5	2.62**
	Gyrus postcentral	G	Postcentral_L	3	10	-48.3	-17.5	55	2.96**
	Gyrus précentral	D	Precentral_R	8	5	46.2	6.8	41	2.78***
	Parietal inférieur	D	Parietal_Inf_R	40	1	51.6	-60.7	37.5	2.7***
HFS peur > BFS peur	Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R	37	21	43.5	-60.7	-4.5	4.51
	Temporal inférieur	D	Temporal_Inf_R	37	17	46.2	-60.7	-8	3.45
	Cervelet	D	Cerebelum_6_R		6	8.4	-76.9	-22	3.93
	Précuneus	D	Precuneus_R	5	9	8.4	-47.2	65.5	3.62
	Lobule paracentral	D	Paracentral_Lobule_R	6	22	8.4	-31	69	3.78
	Cingulum moyen	G	Cingulum_Mid_L	31	20	-10.5	-39.1	37.5	3.97
	Temporal inférieur	G	Temporal_Inf_L	20	9	-40.2	-14.8	-25.5	3.73
	Fusiforme	G	Fusiform_L	20	4	-34.8	-14.8	-25.5	3.48

*Tableau XVII.* Activations IRMf obtenues chez le sujet n°2 lors de la tâche expérimentale implicite pour le contraste d'interaction [BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.005$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	<i>k</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i>
BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre	Opércule rolandique	D	Rolandic_Oper_R	44	3	48.9	4.1	16.5	3.08
	Frontal inférieur ( <i>pars opercularis</i> )	D	Frontal_Inf_Oper_R	44	2	48.9	4.1	20	2.65
HFS peur – BFS peur – BFS neutre	Précentral	G	Precentral_L	6	5	-40.2	-12.1	51.5	3.20
	Postcentral	G	Postcentral_L	6	1	-40.2	-9.4	48	2.65
	Frontal moyen	G	Frontal_Mid_L	9	4	-48.3	25.7	41	2.98
	Précentral	D	Precentral_R	6	1	43.5	-12.1	37.5	2.87
	Cervelet	D	Cerebelum_6_R		4	11.1	-74.2	-22	2.99
	Cervelet	D	Cerebelum_Crus2_R		2	3	-82.3	-25.5	2.97
	Gyrus lingual	G	Lingual_L	17	5	-13.2	-95.8	-18.5	2.85

*Tableau XVIII.* Activations IRMf obtenues chez le sujet n°2 lors de la tâche expérimentale explicite pour le contraste [BFS peur > HFS peur] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.005$ , sauf  $**p < 0.006$

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	<i>k</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i>
BFS neg > HFS neg	Aire motrice suppl	D	Supp_Motor_Area_R	6	8	5.7	6.8	55	3.49
	Frontal inférieur ( <i>pars triangularis</i> )	D	Frontal_Inf_Tri_R		18	48.9	23	23.5	3.01
		G	Frontal_Inf_Oper_L		13	-45.6	9.5	27	3.13
	Frontal inférieur ( <i>pars triangularis</i> )	G	Frontal_Inf_Tri_L		2	-45.6	14.9	27	2.67
	Insula	G	Insula_L		5	-40.2	14.9	-1	2.71
	Fusiforme	G	Fusiform_L	37	29	-40.2	-60.7	-15	3.22
	Occipital inférieure	G	Occipital_Inf_L		13	-40.2	-71.5	-11.5	2.87
	Temporal inférieure	D	Temporal_Inf_R		8	48.9	-47.2	-22	3.23
	Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L		2	-48.3	-76.9	-1	2.95
HFS neg > BFS neg	Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R		4	46.2	-55.3	-1	3.41
	Gyrus angulaire	D	Angular_R	39	6	46.2	-58	23.5	3.36
	Occipital moyen	D	Occipital_Mid_R		5	46.2	-68.8	23.5	3.14
	Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R		3	48.9	-66.1	20	3.4
	Opércule rolandique	D	Rolandic_Oper_R		11	51.6	-1.3	9.5	3.71
	Précuneus	G	Precuneus_L	7	19	-7.8	-63.4	48	3.7
	Hippocampe	D	Hippocampus_R		7	27.3	-31	-4.5	3.02
	Hippocampe	G	Hippocampus_L		3	-26.7	-33.7	-4.5	2.71**
	Amygdale	G	Amygdala_L		10	-26.7	1.4	-22	2.66**

*Tableau XIX.* Activations IRMf obtenues chez le sujet n°2 lors de la tâche expérimentale explicite pour le contraste d'interaction [BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.005$  ou  $**p < 0.02$

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	<i>k</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i>
BFS neg –	Gyrus précentral	G	Precentral_L	6	11	-48.3	-4	27	3.37
BFS neu >	Gyrus postcentral	G	Postcentral_L	6	20	-48.3	-12.1	30.5	3.06
HFS neg –	Gyrus précentral	D	Precentral_R	9	2	35.4	4.1	30.5	2.64
HFS neu	Frontal inférieur	D	Frontal_Inf_Oper_R	9	2	30	6.8	30.5	3.06
		G	Olfactory_L	25	4	-2.4	14.9	-8	2.86
HFS neg –	Amygdale	G	Amygdala_L	34	7	-24	1.4	-18.5	2.20**
HFS neu >	Gyrus fusiforme	D	Fusiform_R		4	27.3	-58	-8	2.4**
BFS neg –	Gyrus lingual	D	Lingual_R		5	21.9	-60.7	-8	2.16**
BFS neu									

### 1.3. Sujet n°3

**Tableau XX.** Activations IRMf obtenues chez le sujet n°3 lors de la séquence de Localizer. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.001$ , sauf pour  $**p < 0.005$ , et  $***p < 0.02$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	<i>k</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i>
Visages > Paysages	Fusiforme	D	Fusiform_R	19	10	38.1	-68.8	-18.5	4.30
+ Images	Cervelet	D	Cerebelum_6_R		3	38.1	-68.8	-22	3.39
Brouillées	Occipital inférieur	D	Occipital_Inf_R	19	2	40.8	-68.8	-15	2.76**
	Fusiforme	G	Fusiform_L	19	24	-40.2	-66.1	-18.5	2.63***
Paysages + Images	Cervelet	G	Cerebelum_Crus1_L		4	-24	-82.3	-22	2.99**
Brouillées > Visages	Temporal moyen	G	Temporal_Mid_L	37	6	-53.7	-60.7	-4.5	2.82***

**Tableau XXI.** Activations IRMf obtenues chez le sujet n°3 lors de la tâche expérimentale implicite pour le contraste [BFS peur > HFS peur] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.02$ , sauf pour  $**p < 0.005$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	<i>k</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i>
BFS peur > HFS peur	Frontal supérieur	D	Frontal_Sup_R	8	6	27.3	28.4	58.5	2.93
	Frontal moyen	D	Frontal_Mid_R	3	2	54.3	-12.1	51.5	2.49
	Gyrus postcentral	D	Postcentral_R	3	4	54.3	-17.5	51.5	2.45
	Lobule paracentral	D	Paracentral_Lobule_R	6	3	11.1	-31	51.5	2.51
	Cingulaire moyen	D	Cingulum_Mid_R	6	3	5.7	-31	51.5	2.09
	Gyrus postcentral	D	Postcentral_R	40	7	43.5	-31	51.5	2.51
	Pécuneus	D	Precuneus_R	7	13	11.1	-74.2	48	2.49
HFS peur > BFS peur	Hippocampe	D	Hippocampus_R	35	1	19.2	-14.8	-15	2.75**
	Gyrus parahippocampique	D	Parahippocampal_R	35	3	19.2	-25.6	-15	2.45
	Frontal supérieur médian	G	Frontal_Sup_Medial_L	10	6	-7.8	52.7	16.5	2.51
	Opércule rolandique	G	Rolandic_Oper_L	43	4	-48.3	-17.5	13	2.56
	Pécuneus	G	Precuneus_L	29	6	-7.8	-47.2	9.5	2.66
	Supramarginal	G	SupraMarginal_L	2	3	-64.5	-25.6	37.5	2.34

**Tableau XXII.** Activations IRMf obtenues chez le sujet n°3 lors de la tâche expérimentale implicite pour le contraste d'interaction [BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.01$ , sauf pour  $**p < 0.009$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	<i>k</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i>
BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre	Cervelet	D	Cerebelum_Crus2_R		3	46.2	-60.7	-43	2.43
	Cervelet	D	Cerebelum_Crus1_R		3	43.5	-63.4	-36	2.52
HFS peur – HFS neutre > BFS peur – BFS neutre	Hippocampe	G	Hippocampus_L	28	3	-24	-25.6	-8	2.77**

**Tableau XXIII.** Activations IRMf obtenues chez le sujet n°3 lors de la tâche expérimentale explicite pour le contraste [BFS peur > HFS peur] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.005$ , sauf  $**p < 0.006$

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	<i>k</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i>
BFS neg > HFS neg	Lingual	G	Lingual_L	18	6	-26.7	-90.4	-18.5	4.09
	Cervelet	G	Cerebelum_Crus1_L	18	1	-26.7	-90.4	-22	3.28
	Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L		9	-18.6	-98.5	-1	3.49**
	Fissure calcarine	D	Calcarine_R		6	11.1	-79.6	2.5	2.84**
	Fusiforme	G	Fusiform_L	19	5	-34.8	-74.2	-18.5	2.92**
	Pécuneus	D	Precuneus_R		3	21.9	-60.7	27	2.65**
	Pariétal supérieur	D	Parietal_Sup_R		3	21.9	-58	51.5	2.95**
	Précentral	G	Precentral_L	9	2	-56.4	14.9	37.5	3.11**
HFS neg > BFS neg	Temporal supérieur	G	Temporal_Sup_L	40	5	-53.7	-31	20	3.36
	Supramarginal	G	SupraMarginal_L	40	3	-53.7	-28.3	20	2.78**
	Aire motrice supplémentaire	D	Supp_Motor_Area_R		5	5.7	6.8	69	2.66**

*Tableau XXIV.* Activations IRMf obtenues chez le sujet n°3 lors de la tâche expérimentale explicite pour le contraste d'interaction [BFS peur – BFS neutre > HFS peur – HFS neutre] et le contraste inverse. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.009$ , sauf pour  $**p < 0.009$ .

Contrastes	Régions	H	AAL	BA	$k$	$x$	$y$	$z$	$T$
BFS neg –	Frontal moyen	G	Frontal_Mid_L	10	5	-40.2	50	13	3.19
BFS neu >	Gyrus lingual	G	Lingual_L	19	5	-21.3	-55.3	-11.5	2.56**
HFS neg –									
HFS neu									
HFS neg –	Frontal inférieur	D	Frontal_Inf_Tri_R	47	8	48.9	39.2	-1	-2.54**
HFS neu >	Frontal inférieur	D	Frontal_Inf_Orb_R	47	2	46.2	39.2	-4.5	2.1**
BFS neg –	Temporal supérieur	G	Temporal_Sup_L	13	5	-51	-33.7	20	-2.27**
BFS neu	Gyrus postcentral	G	Postcentral_L	4	9	-18.6	-33.7	69	2.33**



## CURRICULUM VITAE

---



# Yanica KLEIN KOERKAMP

## Curriculum Vitae

## Contact

---

### Adresse professionnelle:

Laboratoire de Psychologie et Neurocognition  
Bâtiment Sciences de l'Homme et Mathématiques  
BP47, 38040 Grenoble Cedex 9 (France)

### Téléphone:

Tel: (+33) 0\*4 7682-5403

Fax: (+33) 0\*4 7682-7811

### E-mail:

yanica.klein@gmail.com

### Site web:

[http://web.upmf-grenoble.fr/LPNC/membre\\_yanica\\_klein\\_koerkamp](http://web.upmf-grenoble.fr/LPNC/membre_yanica_klein_koerkamp)  
<http://www.yanicakkk.sitew.com/#Home.A>

## Information personnelle

---

### Française

Née le 17 février 1985

## 1. ÉDUCATION ET PARCOURS UNIVERSITAIRE

---

### Fonction actuelle

**4<sup>ième</sup> année de thèse, ATER à l'université de Chambéry**

Octobre 2009 – Octobre 2012

Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (Grenoble, France) - **Doctorante en Neurosciences Cognitive**. *Allocataire de recherche, Cluster Recherche Rhône-Alpes « Handicap Vieillessement & Neurosciences »*

Titre de la thèse: "Atteintes amygdaliennes et troubles émotionnels dans la maladie d'Alzheimer : apport de nouvelles pistes pour le diagnostic". Directeurs: Pascal Hot et Monica Baciu.

2008-2009

*Laboratoire Cerveau et Cognition (Toulouse, France)* - **M2 Recherche Neurosciences, comportement et cognition**

Titre du mémoire: "Traitement visuel de la scène naturelle au cours du vieillissement sain : approche comportementale et IRM fonctionnelle" (Université Toulouse III, Laboratoire Cerveau & Cognition) – Directeur: Florence Rémy.

2007-2008

*Laboratoire Cerveau et Cognition (Toulouse, France)* - **Master 1 Biologie et Santé**

Titre du mémoire: "Participation de la vision périphérique dans la construction du percept visuel 3D" (Université Toulouse III, Laboratoire Cerveau & Cognition) – Directeur: Alexandra Séverac-Cauquil.

2004-2007

*Université de Limoges* - Licence en biologie cellulaire et physiologie



## 2. EXPERTISE

---

### Neuroimagerie:

- IRM fonctionnelle : Avancée
- IRM Structurale et de diffusion: Débutant

### Logiciels:

- SPM5 à SPM8, MarsBar, Matlab, MRICro/MRICroN, Xjview, Rview, Comprehensive Meta-Analysis

### Autres:

- E-Prime, Psychtoolbox (Matlab): notions, Statistica, SPSS, Microsoft Office, Windows, Mac OS

## 3. PUBLICATIONS & PROCEEDINGS

---

### ARTICLES:

**Klein-Koerkamp, Y.,** Heckemann, R.A., Moreaud, O., Keignart, S., Krainik, A., Hammers, A., Baciú, M., Hot, P. Is there better than the hippocampus? A look into amygdalar atrophy in early Alzheimer's disease (soumis).

**Klein-Koerkamp,\* Y., & Hot,\* P.,** Borg, C., Richard-Mornas, A., Zsoldos, I., Paignon, A., Thomas-Antérion, C., Baciú, M. Fear recognition impairment in early-stage Alzheimer's disease: When focusing on the eyes region improves performance (2013). *Brain & Cognition*, 82(1):25-34. doi: 10.1016/j.bandc.2013.02.001

**Klein-Koerkamp, Y.,** Baciú, M., Hot, P. Preserved and Impaired Emotional Memory in Alzheimer's disease: A review (2012). *Frontier in Psychology*. 3:331. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00331.

**Klein-Koerkamp, Y.,** Beaudoin, M., Baciú, M., Hot, P. Emotional decoding abilities in Alzheimer's disease: a meta-analysis (2012). *Journal of Alzheimer's disease*, 32(1):109-25. doi: 10.3233/JAD-2012-120553

Richard-Mornas, A., Borg, C., **Klein-Koerkamp, Y.,** Hot, P., Thomas-Antérion, C. Perceived eye-region and the processing of fearful expressions in MCI patients (2012). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(1):43-9 Doi: 336599.

### PROCEEDINGS:

**Klein-Koerkamp, Y.,** Cousin E., Mondillon L., Paignon A., Baciú M., Hot P. Age related changes in brain activity during incidental facial emotion recognition. Organization for Human Brain Mapping (OHBM), Beijing, China. Human Brain Mapping. 2012.

Richard-Mornas, A., Borg, C., **Klein-Koerkamp, Y.,** Paignon, A., Hot, P., Thomas-Antérion C. Déficit sélectif de la reconnaissance des expressions faciales de peur chez les patients MCI. Journées de Neurologie de langue française 2012. *Revue Neurologique*. 2012;168:A27-A8.

**Klein-Koerkamp, Y.,** Beaudoin, M., Baciú, M., Hot, P. Emotional processing in Alzheimer's disease: a meta-analysis. Cognitive Neuroscience Society (CNS), San Francisco, USA. Journal of Cognitive Neuroscience. 2011.

#### 4. ACTES DE CONGRÈS

---

##### **COMMUNICATIONS AFFICHEES:**

**Klein-Koerkamp, Y.,** Heckemann, R. A., Moreaud, O., Keignart, S., Krainik A., Hammers A., Baciú M., Hot, P. Atrophie de l'amygdale dans la maladie d'Alzheimer: Un nouveau marqueur? Journée médicale de Grenoble, May 4<sup>th</sup> 2012.

Hot, P., **Klein-Koerkamp, Y.,** Baciú, M. Amygdala Atrophy in Alzheimer's Disease: Impact on Emotional Abilities. Neurotalk, Symposium: Emotional Brain: Recent Advances and Medical Perspectives, Pekin, May 18-20<sup>th</sup> 2012.

Beaudoin, M., **Klein-Koerkamp, Y.,** Baciú, M., Hot, P. Are patients with Alzheimer's Disease impaired in decoding emotions? A meta-analysis. Cognitive Aging Conference, Atlanta, April 19-22<sup>th</sup> 2012.

**Klein-Koerkamp, Y.,** Beaudoin, M., Baciú, M., Hot, P. Traitement émotionnel dans la maladie d'Alzheimer: Une méta-analyse. Journée scientifique de l'école doctorale, Grenoble, France, Juny 7<sup>th</sup> 2011.

**Klein-Koerkamp, Y.,** Beaudoin, M., Baciú, M., Hot, P. Emotional processing in Alzheimer's disease: a meta-analysis. 18th International Cognitive Neuroscience Society meeting, San Francisco, Etats-Unis, April 2-5<sup>th</sup> 2011.

##### **COMMUNICATIONS ORALES:**

**Klein-Koerkamp, Y.** Atrophie de l'amygdale et troubles émotionnels dans la maladie d'Alzheimer. Neurocognition des émotions. Pole Grenoble Cognition, Grenoble, France, May 31<sup>th</sup> 2012.

**Klein-Koerkamp, Y.,** Beaudoin, M., Baciú, M., Hot, P. The relationship between amygdalar atrophy and emotional processing in Alzheimer's disease. International Society for Research on Emotion meeting, Symposium: Normal and pathological aging of the emotional brain: clinical relevance and theoretical outcomes. Kyoto, Japon, July 26-29<sup>th</sup> 2011.

Richard-Mornas, A., Borg, C., **Klein-Koerkamp, Y.,** Paignon, A., Hot, P., Thomas-Antérion C. Déficit sélectif de la reconnaissance des expressions faciales de peur chez les patients MCI. « Journée d'Hiver de la Société de Neuropsychologie de Langue Française ». December 2<sup>st</sup> 2011.

**Klein-Koerkamp, Y.,** Baciú, M., Hot, P. Emotional processing in Alzheimer's disease: Contribution of the amygdala functioning. Emotion Elicitation and Expression Laboratory (E3 lab) lab meeting, Geneva, Switzerland, March 31<sup>th</sup> 2010.

## 5. COLLABORATIONS SCIENTIFIQUES

- 
- CERMEP : imagerie du vivant – Fondation Neurodis, Lyon : **Rolf Heckemann** MD, PhD, and **Alexander Hammers** MD, PhD.
  - Laboratoire Inter-Universitaire de Psychologie, Chambéry, **Marine Beaudoin**, PhD and **Laurie Mondillon**, PhD.
  - Département neurologique, CHU de Grenoble : Dr **Alexandre Krainik**, MD, PhD.
  - Unité IRM, Plate-forme de recherche IFR1, CHU de Grenoble: Pr **Jean-François Le Bas**, **Laurent Lamalle**, **Irène Tropsès**.
  - Unité de Neuropsychologie - Pole de Psychiatrie et Neurologie, Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Grenoble: Dr. **Olivier Moreaud**
  - CHU Saint-Etienne, Centre Mémoire de Ressources et de Recherche: Dr **Catherine Thomas-Anterion**.

## 6. ENSEIGNEMENTS

---

### DURANT LA THESE:

Neuroanatomie (18h-TD) L2  
Neurophysiologie (48h-TD) L1  
Neurosciences (64h-TD) L1

### DURANT LE POSTE ATER :

Ethologie (12h- CM) L1  
Neurosciences (6h-CM) L1  
Neurophysiologie appliquée (4h-CM) L2  
Méthodes et expérimentations (18h-TD) L2  
Physiologie sensorielle (10h-TD) L2  
Neurosciences (24h-TD) L1  
Neurophysiologie appliquée (10h-TD) L2

## 7. FORMATIONS

---

### **FORMATIONS PROFESSIONNELLES :**

- « Rendre les étudiants actifs en cours », Grenoble, 26 avril 2012.
- « Travail et management d'équipe : animation et communication », Grenoble, 10 janvier -19 janvier 31 janvier 2010.
- « Introduction au métier d'Enseignant-Chercheur », Autrans (Isère), 15-17 décembre 2010.
- « Se développer dans son métier d'enseignant », Grenoble, 13-14 décembre 2010.
- « Préprofessionnalisation aux métiers de l'enseignement », année 2005-2006 et 2006-2007.

### **FORMATIONS SCIENTIFIQUES :**

- Formation IRM fonctionnelle et anatomique: introduction aux principes et outils, Lyon, 7-11 février 2011.
- XIème colloque international sur le Vieillessement Cognitif, Liège, 23-24 septembre 2010.
- Ecole d'été: « Emotion Regulation » International Summer School in Affective Sciences (ISSAS), Suisse, 22 août au 1er septembre 2010.
- « Communication orale en anglais scientifique », Grenoble, avril-juin 2010.
- Ecole d'hiver: "Outils Statistiques et initiation à la PsychoToolbox" CERCO Winter School, Aragnouet Pyrénées, France, 2-5 janvier 2010.
- Ecole d'hiver: "Outils Statistiques et traitements de données" CERCO Winter School, Aragnouet Pyrénées, France, février 2009.

## 8. SOCIÉTÉS SAVANTES

---

- Editrice associée du journal : « Journal of Alzheimer's disease »
- Membre de l'International Society for Research of Emotion (ISRE) (depuis 2009)
- Membre organisatrice du Colloque des Jeunes Chercheurs en Sciences Cognitives de Toulouse (9-11 juin 2009)
- Participation à la « semaine du cerveau » mars 2008, Toulouse « Comment percevons-nous le monde qui nous entoure ? »
- Participation à la Fête de la Science octobre 2009, Chambéry « Psychologie des émotions »
- Participation à la Fête de la Science octobre 2010, Grenoble « Comment percevons-nous les odeurs? »

## 9. LANGUES

---

Néerlandais/ Français: Bilingue  
Anglais : Lu, parlé, écrit

## RÉSUMÉ

---

Le diagnostic de la maladie d'« Alzheimer » (MA) repose essentiellement sur des tests neuropsychologiques, démontrant d'importants déficits mnésiques en lien avec l'atrophie de l'hippocampe. Parallèlement à cela, l'existence d'une atteinte précoce de l'amygdale a très récemment été proposée dans une série d'études, suggérant que cette structure pourrait être un marqueur neuro-anatomique de l'entrée dans la maladie. Les études ayant évalué les répercussions émotionnelles de ces atteintes amygdaliennes n'ont néanmoins pas permis d'aboutir à l'identification d'un profil convergent de déficits. L'objectif de cette thèse a donc été de démontrer l'existence d'une atteinte de l'amygdale à un stade précoce de la MA entraînant des modifications des traitements émotionnels. Dans une première étude en neuroimagerie structurelle, nous avons montré des arguments robustes quant à l'existence d'atteintes anatomiques de l'amygdale chez des patients légèrement atteints par la maladie. L'amplitude de cette atrophie s'est avérée être un indicateur particulièrement sensible du niveau général d'atteintes cognitives mesurées chez nos patients. Dans les études suivantes, nous nous sommes intéressés aux répercussions de cette atteinte sur des activités cognitives sous-tendues plus directement par le fonctionnement de cette structure : les traitements émotionnels. Par l'élaboration d'une méta-analyse, nous avons pu identifier un déficit précoce de la reconnaissance des émotions. Nous avons de plus démontré que les troubles cognitifs des patients expliquaient en partie le déficit émotionnel, sans toutefois l'expliquer dans sa totalité. Enfin, une série d'études comportementales et en neuroimagerie fonctionnelle, a permis de confirmer que les atteintes anatomiques s'accompagnaient bien d'un dysfonctionnement de l'amygdale entraînant des déficits émotionnels, en particulier dans les mécanismes à l'origine de l'extraction spontanée de la saillance émotionnelle. L'ensemble de nos données convergent vers l'idée que l'atteinte amygdalienne et les altérations des mécanismes émotionnels seraient une piste prometteuse afin de préciser le diagnostic actuel de la MA.

**Mots clés :** Maladie d'« Alzheimer », amygdale, traitements des émotions, segmentation, IRMf, cognition, mémoire, Troubles Cognitifs Légers, expressions faciales.

## ABSTRACT

---

The diagnosis of "Alzheimer's" disease (AD) relies on neuropsychological tests demonstrating massive memory decline, which is mainly associated with hippocampus lesions. In parallel, several neuroimaging studies have suggested that amygdala volume loss could be a neuroanatomical marker of AD. However, previous works dealing with behavioural indices of amygdala activity in AD have been unable to provide a converging profile of emotional impairments. The goal of this work was to corroborate data provided from various methods to demonstrate that amygdala lesions in relation to emotional disorders could be an interesting track to refine the current diagnosis of AD. In a first structural neuroimaging study, we have demonstrated that the amygdala undergoes massive atrophy in the early stage of the disease, and that volume loss predicts memory decline. In the following studies, we have shown that these lesions lead to impairments in a various set of emotional tests. Based on a meta-analytic approach, we demonstrated that emotional decoding abilities are impaired in AD, beginning in the early stage, and partly explained by the cognitive deficits characterizing the AD population. In a last set of studies we demonstrated that these emotional decoding difficulties rely on specific amygdala dysfunctions, by showing that the mechanisms behind the spontaneous extraction of emotional salience are impaired in AD. All our data converge on the idea that the amygdala damage and alteration of emotional mechanisms from the early phase of AD are a promising approach to clarify the current diagnosis of AD.

**Key words:** Alzheimer's disease, amygdala, emotional processing, MRI segmentation, fMRI, cognitive skills, memory, Mild Cognitive Impairments, facial expressions.